

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

THÈSE

N°

178

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 16 février 1905, à 1 heure

PAR

Louis LEMAIRE

INTERNE PROVISoire DES HOPITAUX DE PARIS

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

L'UROBILINE

SA VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE

PRÉSIDENT : M. HUTINEL, Professeur.

JUGES	{	MM. DIEULAFOY,	}	Professeurs.
		JOFFROY,		
		GOUGET, Agrégé.		

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET 12, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE
(anciennement 36, rue Serpente)

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. DEBOVE.
	Professeurs.	MM.
Anatomie		POIRIER.
Physiologie		CH. RICHT.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale		HUTINEL.
Pathologie chirurgicale		BRISSAUD.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie		CORNIL.
Opérations et appareils		MATHIAS DUVAL
Pharmacologie et Matière médicale		RECLUS.
Thérapeutique.		POUCHET.
Hygiène.		GILBERT
Médecine légale		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie		BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.		DEJERINE.
		ROGER.
		DEBOVE.
Clinique médicale.		LANDOUZY.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		TERRIER.
		BERGER.
Clinique chirurgicale.		LE DENTU.
		TILLAUX.
Clinique ophtalmologique		LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique d'accouchement.		PINARD.
		BUDIN.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.	DEMELIN.	LAUNOIS.	PROUST.
AUVRAY.	DESGREZ.	LEGRY.	RENON.
BALTHAZARD.	DUPRE.	LEGUEU.	RICHAUD.
BEZANÇON.	DUVAL.	LEPAGE.	RIEFFEL, chef
BRANCA.	FAURE.	MACAIGNE.	des trav. anat.
BRINDEAU.	GOSSET.	MAILLARD.	TEISSIER.
BROCA(ANDRÉ).	GOUGET.	MARION.	THIROLOIX.
CARNOT.	GUIART.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CLAUDE.	JEANSELME.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	LABBE.	MORESTIN.	
	LANGLOIS.	POTOCKI.	

Par délibération en date du 9 décembre, 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON EXCELLENT MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR HUTINEL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOSPICE DES ENFANTS ASSISTÉS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE DOCTEUR L. FAISANS
MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

M. LE DOCTEUR A. MATHIEU
MÉDECIN DE L'HÔPITAL ANDRAL

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL BAR
ACCOUCHEUR DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRINDEAU
ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

M. LE DOCTEUR L. TISSIER
ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NETTER
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL TROUSSEAU (DIPHTÉRIE)

M. LE DOCTEUR J. DARIER
MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA Pitié

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCA (AUGUSTE)
CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL DES ENFANTS MALADES

M. LE DOCTEUR FÉLIZET
CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL BRETONNEAU (ENFANTS)

M. LE DOCTEUR VILLEMIN
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

L'UROBILINE

INTRODUCTION

En 1868, Jaffé (1) signala l'existence d'une matière colorante nouvelle dans la bile et l'urine humaines. Il reconnut ses relations avec les pigments biliaires normaux, et de ce fait l'appelle *urobiline*. Ses travaux devenus rapidement classiques à l'étranger restèrent chez nous longtemps ignorés. Après 1870, tout ce qui venait d'outre-Rhin fut pour ainsi dire frappé d'ostracisme. Sous prétexte que « la France devait se suffire à elle-même », systématiquement on négligea les publications allemandes. Le Pr Jaccoud présentant au public français la traduction de l'ouvrage de Wunderlich sur la Température dans les maladies « éprouvait le

(1) Jaffé. Beitrag zur Kenntniss der Gallen-und Harn pigment.
Centralbl. für die Medec. Wissenschaft 1868.

— Untersuchung über die Gallenpigment.
Pflügers Annalen f. d. Ges. Phys. 1868 IV. — n° V.
p. 262-263.

— Zur Lehre von den Eigenschaft und der Abstammung der Harnpigment.
Virchow's Annalen Bd. 47, p. 105.

besoin de s'excuser de cette audace, en de belles pages arguant de la formule de Térence « *homo sum et nil humani a me alienum puto.* »

Après un retard de dix ans, l'urobiline fit son apparition dans la littérature médicale française. Le Pr Hayem contribua surtout à nous la faire connaître.

Jusqu'alors, nous avions vécu sur les données anciennes, basées sur des expériences sans valeur. On citait encore en 1876, comme matières colorantes de l'urine, la résine urinaire de Proust (1800), l'acide rosacique de Vauquelin (1811), l'uroérythrine, l'uroxanthine, l'urohématine et surtout l'hémaphéine. Franz Simon avait décrit sous ce nom en 1833-1838, un pigment existant dans le sang à côté de l'hémoglobine. Gübler dans sa fameuse communication de 1857 à la société médicale des hôpitaux (1) publia un cas d'ictère foncé chez un saturnin avec urines très colorées, mais ne donnant pas cependant les réactions des pigments biliaires. Il crut pouvoir attribuer l'ictère « à l'accumulation de la matière colorante normale du sang, c'est-à-dire de l'hémaphéine », et partant de cette hypothèse, qui n'était basée sur aucune analyse chimique, créa les ictères hémaphéiques. D'autre part en Angleterre, de 1853 à 1864, Thudichum avait décrit comme matière colorante normale de l'urine un pigment jaune, l'urochrôme ; on l'assimila sans

(1) C. R. de la Soc. médicale, 1857, p. 428.

contrôle à l'hémaphéine de Simon si bien que dans les travaux de 1875 à 1880, on trouve ces deux termes employés l'un pour l'autre. La confusion ne fit que s'accroître quand l'urobiline commença à être connue. Son auteur l'avait donnée comme matière colorante normale des urines, et, comme, d'autre part, on constatait sa présence dans les urines hémaphéiques aussi bien, dans les ouvrages de chimie les plus autorisés (1) que dans les travaux des cliniciens, on ne fit plus aucune distinction entre ces composés.

Et cependant, ils ont des significations bien différentes. Alors que l'urobiline, du moins quand elle existe en certaine quantité, et dans les circonstances que nous apprendrons à connaître, a une réelle valeur séméiologique, l'urochrôme n'est qu'une matière indifférente dont la connaissance importe peu au clinicien.

Certaines dénominations malheureuses sont venues ensuite embrouiller davantage la question : on a parfois donné à l'urochrôme le nom d'urobiline normale, à l'urobiline de Jaffé, celui d'urobiline pathologique. Jolles et Mac Munn, venant ensuite, désignèrent un troisième pigment sous le nom d'urobiline fébrile. Ce qui fit que pour bien l'opposer à l'urobiline de Jaffé, quelques auteurs appelèrent cette dernière, urobiline normale, terme déjà employé pour l'urochrôme !

(1) Dictionnaire de Wurtz, 1878. Article Urine.

Aussi les recherches bibliographiques sont-elles particulièrement difficiles. Pour éviter toute erreur, je désignerai simplement sous le nom d'urobiline le pigment décrit par Jaffé, aucun des qualificatifs précédents ne lui convenant parfaitement.

Dans ce travail entrepris depuis longtemps, j'essaierai, reprenant la question à l'origine, d'établir la distinction entre ces différents corps, de montrer quelles sont leurs relations avec l'urobiline, et enfin quelle est la valeur séméiologique de cette dernière. Il se divisera donc naturellement en trois parties :

1^o *Etude chimique de l'urobiline.* — Procédés de recherche et dosage. Relations avec les différents pigments normaux et pathologiques.

2^o *Etude clinique.* — L'urobiline dans les différents liquides organiques à l'état normal et dans les maladies.

3^o *Pathogénie et valeur séméiologique.* — Théories sur l'origine de l'urobiline. Théories de l'urobilinurie. Valeur pronostique.

PREMIERE PARTIE

ETUDE CHIMIQUE DE L'UROBILINE

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS

§ I. — Procédé d'extraction

Il importe quand on veut obtenir de l'urobiline d'employer la méthode même de Jaffé. Ainsi que le font remarquer Garrod et Hopkins (1), seule elle peut donner des produits purs, et partant, des résultats comparables dans les expériences.

Dans une grande quantité d'urine (2) on verse un excès d'ammoniaque. Le tout porté sur un filtre est additionné de chlorure de zinc, tant qu'il se fait un précipité. Celui-ci, lavé à l'eau froide, puis chaude, jusqu'à ce qu'il soit privé de chlorure de zinc, est épuisé d'abord par l'alcool chaud, puis séché à basse température. On obtient ainsi une masse résineuse. Celle-ci après pulvériser

(1) Garrod et Hopkins. — The unity of urobilin. (*Journ. of Phys.* XX. p. 112)

(2) Jaffé. — *Arch. für Gesamte Phys.* 497, 1871.

sation est traitée par l'ammoniaque puis additionnée d'acétate de plomb. Il se forme un précipité rouge qu'on lave à l'eau froide, qu'on sèche, et qu'on décompose enfin par l'alcool aiguisé d'acide sulfurique. Après filtration et évaporation de la liqueur on obtient l'urobiline à l'état de pureté.

Méhu (1) a donné un procédé plus rapide et plus sûr. On le trouvera exposé plus loin.

§ II. — Propriétés Physiques

A l'état pur, c'est un corps amorphe, résinoïde, brun rouge ne verdissant pas à l'air. Jamais on n'a pu l'obtenir cristallisé.

I. *Solubilité*. — Elle est soluble dans l'alcool éthylique, beaucoup plus dans l'alcool amylique, moins dans l'éther sulfurique. L'éther acétique est un de ses meilleurs dissolvants ainsi que le chloroforme.

Elle est presque insoluble dans l'eau, mais s'y dissout facilement après addition d'alcalis ou même d'acides. D'après Méhu elle est dissoute dans l'urine, grâce au phosphate de soude. Les solutions alcalines présentent une légère fluorescence verte que ne possèdent pas les solutions acides. Celles-ci, étendues sont jaunes, plus étendues rose pâle ; concentrées elles ont une coloration rouge brun.

La couleur des solutions varie d'ailleurs avec la nature du dissolvant.

(1) *Journal de Phys. et Chimie*, 1878. Académie de médecine, 1878.

Dans l'alcool	elles sont	jaune orangé
— le chloroforme	—	rouge cramoisi
— les alcalis	—	jaune vert
— l'acide sulfurique	{	brunes en sol. concentrées
— l'acide oxalique		jaune rouge, puis rouges, roses en solut. faibles
— chlorhydrique	—	bleues ou rouge violacé
— l'acide nitrique	—	rouge vif (1).

II. *Diffusibilité*. — L'urobiline est extrêmement diffusible. Elle l'est beaucoup plus que les pigments biliaires, mais moins que son chromogène.

Le Pr Hayem (2) a mis à profit cette propriété pour rechercher le pigment quand il y a coexistence de pigments biliaires vrais : on prend une petite quantité d'urine dans un tube à essai ; et on dépose délicatement à la surface avec une pipette, de façon à ne pas mélanger les liquides, soit de l'eau distillée, soit de l'eau additionnée d'acide acétique. L'urobiline diffusant la première, il est facile de la déceler au spectroscope dans les couches supérieures du liquide, avant que les pigments biliaires n'aient eu le temps d'y parvenir.

Meillère (3) dans le même but, se sert d'un petit dialyseur en collodion « préparé simplement en versant le dit collodion dans un tube, le répartissant, et en séchant rapidement le vernis employé à dose exactement suffisante pour garnir la sur-

(1) Dict. de Wurtz. Article urine, p. 586.

(2) Hayem. Recherches cliniques sur l'urobilinurie. Soc. méd. des Hop
22 juillet 1887. *Gaz-hébd.* 1887, n° 32 et 33.

(3) Meillère. *Tribune médicale*, 4 juillet 1903.

face intérieure du tube. On détache le sac en décollant une partie de collodion au voisinage de l'orifice et en versant par cet endroit de l'eau entre le tube et le collodion »;

MM. Achard et Morfaux (1) ont recherché comment se comportent ces pigments à l'égard d'une membrane inerte et ont dialysé l'urine dans ce but. Ils ont opéré sur des échantillons ne contenant que du chromogène, sur d'autres contenant du chromogène et de l'urobiline, sur d'autres enfin contenant de l'indican et des pigments biliaires. « Dans tous les cas, les conditions restant identiques, la durée de passage a été la même pour un même corps. Voici l'ordre de diffusibilité que nous avons observé : 1° Chromogène, 2° Indican, 3° Urobiline, 4° Pigments normaux » (2).

Ces auteurs ne précisant pas les vitesses d'apparition des différents corps, j'ai repris en partie leurs expériences en me servant d'un osmomètre composé d'un simple tube de 0^m.40 de longueur fermé à son extrémité inférieure par un papier parcheminé ou une membrane végétale (pelure de raisin). Le tube contenait soit de l'eau pure, ou de l'eau acidulée au 1/10 par de l'acide acétique. Quels que soient le milieu et la membrane, le chromogène m'a paru diffuser environ 7 fois plus vite que l'urobiline. Les pigments biliaires nor-

(1) Ch. Achard et Morfaux, Soc. Biol; 28 janvier 1899 et *Gaz hebdomadaire*, 2 fév. 1899.

(2) P. Morfaux, Th, Paris, 1899. Recherches sur l'urobilinurie.

maux mettent 10 à 15 fois plus de temps que cette dernière pour atteindre une même hauteur. Ces chiffres varient d'ailleurs avec les proportions relatives de ces composés dans le liquide. De plus étant donnée la difficulté d'apprécier l'apparition de l'un d'entre eux, à un moment précis, ils ne doivent être considérés que comme approximatifs.

Comme nous le verrons plus loin, le fait a une grande importance physiologique.

III. *Tension superficielle.* — On sait que la tension superficielle des liquides est modifiée par la présence des acides biliaires. La fleur de soufre, projetée à la surface d'une urine normale surnage, alors qu'elle tombe au fond immédiatement s'il s'agit d'une urine contenant des acides biliaires. C'est là la réaction de Hay.

D'une observation bien suivie, de MM. Sabrazès et Lafargue, l'urobiline (1) pure ne se traduit pas par cette réaction. Dans un cas de cirrhose atrophique, ils ont pu constater que le soufre ne tombait pas au fond des urines même très riches en urobiline. Par contre, quand la réaction était positive, l'analyse chimique décelait la présence de sels biliaires.

Il est facile de faire cette constatation. Les résultats ont toujours paru concordants dans quelques cas de cirrhose de Laënnec, pneumonie, etc.

(1) Sabrazès et Lafargue. *Gaz. Hebd. de Bordeaux*, 1903.

Absorption des rayons lumineux. — Une dernière, et plus importante propriété physique de ce composé, est son pouvoir d'absorber certaines radiations du spectre: Une solution d'urobiline ne laisse pas passer principalement les rayons situés entre le vert et le bleu: En cet endroit, on constate au spectroscope une bande noire caractéristique (1).

Cette propriété est exaltée par la présence de sels métalliques: le chlorure de zinc, le sulfate mercurique, les sels de cuivre au maximum, les sels de nickel et de cobalt (2). Elle est mise à profit pour la recherche clinique de l'urobiline. A cette occasion nous préciserons ces données.

§ III. — Propriétés Chimiques.

Réactions. — 1) Avec l'acide nitrique; elle ne donne pas la réaction de Gmelin, mais contribue à produire la coloration violet sombre acajou, signalée par Gubler et dite réaction hémaphérique.

2) Elle est précipitée de ses solutions par l'acétate de plomb ou de mercure, le sulfate d'ammoniaque et beaucoup d'autres sels.

3) En solution alcaline, elle réduit la liqueur de Barreswill (?) (3).

4) La solution ammoniacale, donne avec le chlorure de zinc une réaction colorée très importante pour sa recherche clinique: la solution devient

(1) Jaffé. — Loc. cit.

(2) Denigés. — Soc. Biol. 1897, p. 287.

(3) Beaunis. — Physiologie, 1888.

dichroïque; rose pâle par transparence, elle présente, par réflexion, une belle fluorescence verte. En liqueur acide, cette fluorescence disparaît.

5) Avec d'autres sels, on peut cependant obtenir en milieu acide, la même fluorescence, mais elle est beaucoup moins belle. C'est ainsi que l'acétate de zinc la donne en présence d'acide acétique. (Roman et Delluc, Gérard, Denigès, etc.).

6) Le sulfate de mercure donne une coloration rougeâtre, très nette en milieu acide, moins accentuée avec les alcalins. Les sels de nickel, et surtout de cuivre, donnent une teinte violacée rappelant celle de la réaction du Biuret. D'après Denigès (1) les sels qui donnent des réactions avec l'urobiline sont ceux qui forment avec facilité des combinaisons ammoniacales ou aminées solubles.

7) Une solution très étendue de fuchsine acide, passerait du rouge au jaune par l'urobiline. Cette réaction, donnée autrefois comme caractéristique des pigments biliaires, ne serait due, d'après Rossi (2), qu'à l'urobilinè. Elle ne me semble avoir aucune valeur.

Action de l'air et des oxydants. — L'urobiline conservée à l'air s'altère très rapidement (3). Elle se transforme en pigment rouge brun et peut-être en uroérythrine d'après les classiques. (Voir

(1) Soc. Biol. 1897, p. 287.

(2) Rivista critica di clinica med. 1903.

(3) Esoff avait déjà remarqué en 1871 que les solutions chloroformiques perdaient rapidement leur urobiline : Au bout de peu de temps le spectre s'efface. (Pflügers Archiv. t. XII p. 50).

chapitre III). Le fait ne semble pas exact. Peut-être le pigment rouge brun est-il un stade intermédiaire, en tout cas, la décomposition est poussée beaucoup plus loin. Les oxydants accélèrent la décomposition. Il est facile de passer au pigment rouge brun par action de l'acide azotique même dilué : La réaction de Gubler ne fait pas autre chose. Mais au bout d'un certain temps la solution pâlit et il ne reste plus qu'une liqueur jaune pâle : le pigment qui reste est stable : il est impossible de le différencier de l'urochrôme de Thudichum ou du pigment jaune ainsi que nous le verrons en étudiant ces derniers corps. D'ailleurs, même à l'abri de l'air en tube scellé, les solutions d'urobilines s'altèrent avec grande rapidité, c'est là une grande objection aux procédés de dosage colorimétriques.

Action des Réducteurs. Les réducteurs transforment l'urobiline en un produit incolore quelquefois nommé leuco-urobiline, plus souvent désigné sous le nom de *chromogène*.

Les microbes produisent cette décomposition *in vitro* : Les urines qui fermentent, pâlissent. Il suffit d'ajouter un oxydant pour les voir foncer de couleur. *Qu'est-ce que ce chromogène ?* Ce corps, moins oxydé que l'urobiline, fut signalé dès ses premiers travaux par Jaffé, puis bien étudié par Disqué (1).

Extraction. — On l'obtient de l'urine, par le procédé de Winter. L'urine est filtrée, puis saturée à

(1) Zeitschrift f. physiol. Chemie, t. II, p. 259.

froid par le sulfate d'ammoniaque. On sépare par la filtration des différents pigments ainsi précipités, on les dessèche rapidement, on lave sur le filtre avec de l'éther pur, qui dissout l'urobiline et son chromogène. La liqueur éthérée est agitée avec de l'eau distillée [et alcalinisée], qui dissout le chromogène. Celui-ci reste en solution éthérée. On peut l'obtenir par évaporation dans le vide.

Propriétés. — Il se présente alors sous forme d'un produit résinoïde jaune ambré.

Ses solutions ne donnent pas au spectroscope la bande d'absorption caractéristique de l'urobiline. Par oxydation il se transforme facilement en ce dernier pigment.

L'action de la lumière et de l'air suffit : Aussi voit-on se colorer petit à petit à l'air, des urines pâles à l'émission : c'est pourquoi Sallet (1) propose d'examiner l'urine aussitôt après la miction, dans une chambre noire, conditions irréalisables en pratique.

Pour se rendre compte de la quantité de chromogène contenue dans l'urine, il suffit de l'oxyder. Pour ce faire, on a proposé d'ajouter quelques gouttes d'eau iodo-iodurée, de permanganate de potasse, d'eau oxygénée, de perchlorure de fer, d'acide azotique, etc. L'oxydant qui me paraît convenir le mieux, est le persulfate d'ammoniaque (ou de soude) qui présente l'avantage de n'être pas coloré, et par consé-

(1) 1897. Revue méd. de la Suisse Romande.

quent de ne pas gêner l'examen spectroscopique, d'être plus maniable que l'eau oxygénée, de ne pas agir brutalement comme les acides forts ou le chlorure de chaux, de ne pas donner de précipités avec les phosphates, etc., comme le perchlorure de fer. De plus, comme on peut l'employer, soit en solution, soit en le faisant tomber directement en cristal dans l'urine à examiner, on n'a pas l'inconvénient de diluer l'urine, ce qui est précieux quand elle est pauvre en chromogène. Le persulfate d'ammoniaque donne un léger trouble avec l'albumine, mais les autres oxydants le produisent également.

Le résultat est immédiat : l'urine fonce aussitôt de couleur si elle contient de l'urobiline : mais la coloration ne persiste pas longtemps : Winter a déjà montré que l'oxydation plus énergique et prolongée, donne du pigment rouge brun. En réalité, ce n'est pas le chromogène, mais l'urobiline formée qui se transforme comme nous l'avons vu plus haut.

D'après le P^r Gautier (1), ce composé est identique avec celui qu'on obtient en faisant réagir l'étain et l'acide sulfurique sur les matières colorantes du sang.

(1) Leçons de chimie physiologique.

CHAPITRE II

PROCÉDÉS DE RECHERCHE ET DOSAGE

I. — RECHERCHE DE L'UROBILINE

A. — PROCÉDÉS CHIMIQUES.

1° **Réaction de fluorescence.** — C'est la méthode la plus ancienne et la plus communément employée. Elle a été indiquée par Jaffé. L'urine urobilinique, récemment émise est acide, de coloration rouge foncé. Elle ne présente pas la dichroïcité particulière de l'urobiline. Vient-on à l'additionner d'un alcali, ou devient-elle spontanément alcaline par fermentation, la coloration change. Elle est rosée à reflets verdâtres. Le chlorure de zinc ne fait qu'augmenter ce commencement de fluorescence.

Pour l'obtenir on se contentait autrefois d'ajouter le chlorure de zinc ammoniacal à l'urine. Pour se débarrasser des corps étrangers, Riva eut l'idée de recueillir préalablement le pigment dans l'alcool amylique, et d'opérer ensuite sur cette solution. En réalité il faut avouer qu'il est très difficile d'ob-

tenir une belle fluorescence verte. Le nombre des procédés proposés pour modifier la méthode primitive est une preuve.

Méthode de Riva. — Dans un verre à pied on agite fortement quantités égales d'urine et d'alcool amylique. On laisse reposer, puis on décante l'alcool qui s'est séparé de l'urine, et on ajoute quelques gouttes de la solution de chlorure de zinc (1) ammoniacal. La fluorescence apparaît s'il y a de l'urobiline.

« La fluorescence doit être immédiate ou presque, et nous pensons qu'il faut tenir compte seulement de la fluorescence rapide. Avec presque toutes les urines en effet, si l'on abandonne pendant un certain temps à l'air l'alcool amylique qui a servi à les traiter, on voit se produire une fluorescence légère qui nous paraît tenir à ce que l'alcool amylique a dissous le chromogène contenu dans l'urine, lequel s'est oxydé sous l'influence de l'air et de la lumière (2) ». A défaut d'alcool amylique, on peut encore recueillir l'urobiline avec de l'alcool ordinaire, de l'éther acétique, ou tout autre dissolvant.

(1) Le chlorure de zinc forme avec l'ammoniaque plusieurs combinaisons, celle qu'on emploie ici répond à la formule $\text{ZnCl}_2 \cdot 4(\text{AzH}_3) \cdot \text{H}_2\text{O}$. On l'obtient en versant de l'ammoniaque dans une solution concentrée chaude de chlorure de zinc, jusqu'à redissolution du précipité formé. Par refroidissement il cristallise en paillettes. Les eaux mères contiennent un autre chlorure $\text{Ar}^2\text{H}^2\text{ZnCl}_2$. La solution de chlorure de zinc employée doit être étendue et contenir un excès d'ammoniaque.

(2) GILBERT ET HERSCHER. — *Presse méd.* 3 sept. 1902.

Procédé Merletti (1). — On ajoute un centimètre cube de solution alcoolique de chlorure de zinc à 2 ‰, à l'extrait chloroformique de 5 centimètres cubes d'urine alcalinisée avec cinq gouttes d'ammoniaque. Ce procédé est presque identique à celui de *Katz* (2) qui évapore le chloroforme et fait agir sur le résidu le chlorure de zinc en solution ammoniacale.

Procédé Nencki (3). — Le réactif de Nencki, préparé en dissolvant 1 gr. de chlorure de zinc dans 100 d'alcool absolu, et en ajoutant de l'ammoniaque jusqu'à dissolution du précipité formé, permet, d'après Merletti, d'obtenir plus sûrement la fluorescence que par le procédé précédent.

Zoja, de son côté, affirme qu'on l'obtient mieux en ajoutant l'ammoniaque isolément à cause des substitutions possibles avec les composés métalliques.

Procédé Oliviero (4). — Cet auteur propose le réactif suivant pour la recherche rapide de l'urobiline.

Chlorure de zinc sec 10 gr.

Ammoniaque q. s. pour dissoudre soit 30 gr.

Alcool à 90° 80 gr.

Ether acétique..... 20 gr.

Pour l'usage, dans un tube à essai verser $\frac{3}{4}$ d'u-

(1) *Rivista Veneta di Sc. mediche*, 1903.

(2) *KATZ*. — *Wiener med. Woch.* 11 juillet 1891.

(3) *ZOJA*. — *Arch. ital de biologie* XIX p. 425 et *arch. ital de clin. med.* XXXII. 1893.

(4) *Un. Pharmac.* 1904.

rine et 1/4 de réactif. Agitez, filtrez pour séparer le précipité des phosphates terreux. La solution filtrée est limpide, dichroïque et très fluorescente, s'il y a de l'urobiline, le spectroscope permet de reconnaître le spectre d'absorption caractéristique. D'après l'auteur, ce réactif très sensible permettrait de retrouver l'urobiline normalement dans la plupart des liquides physiologiques et des exsudats. Nous verrons ce qu'il faut en penser.

Procédé Lépinos. — La modification suivante a été préconisée dans le cas où les urines fortement pigmentées renferment à la fois de l'urobiline et des pigments biliaires. On prépare une solution de chlorure de zinc 1/10, contenant juste assez d'acide chlorhydrique pour avoir une liqueur limpide, puis une solution d'ammoniaque au quart. Dans une éprouvette graduée on mesure 5 cmc. de la première solution et 20 cmc. d'urine. On ajoute 3 à 4 cmc. d'ammoniaque diluée et on filtre. La liqueur alcaline filtrée est fluorescente, s'il y a de l'urobiline. Les autres pigments urinaires restés sur le filtre avec le précipité d'oxyde de zinc sont délayés dans quelques cmc. d'eau. On ajoute goutte à goutte de l'acide acétique jusqu'à dissolution complète. Cette solution donne avec l'acide azotique nitreux la réaction de Gmelin s'il y a des pigments biliaires.

Critique de ces procédés. — Quelle que soit la méthode employée, les résultats ne sont pas toujours brillants. Certaines urines donnent par exem-

ple un spectre d'absorption très net, alors que la fluorescence est douteuse ou absente (Merletti, Schlesinger (1), etc.). Bien mieux, en employant deux échantillons de la même urine, et en suivant la même technique on est parfois étonné de trouver des réactions de fluorescence tout à fait différentes.

Quand on opère sur l'urine elle-même, cela peut tenir à plusieurs causes; si elle est trop acide, et qu'on emploie un réactif contenant trop peu d'ammoniaque, par exemple le réactif d'Oliviero qui en contient juste la quantité nécessaire pour dissoudre le chlorure de zinc, la réaction ne se produit pas.

Il faut, en effet, que le milieu soit nettement alcalin. Aussi le réactif d'Oliviero doit il être rejeté de la pratique.

En second lieu, les composés minéraux de l'urine sont susceptibles de se combiner avec le chlorure de zinc et la réaction ne se produit plus (Riva, Nencki, Zoja, Merletti); ce qui nous mène à cette conclusion, que le réactif employé doit contenir un excès de chlorure de zinc, et que la liqueur doit être toujours alcaline.

Dans d'autres cas, on croit obtenir une fluorescence qui en réalité n'existe pas.

Quand l'urine est acide, que l'ammoniaque est saturée, le chlorure de zinc se reprecipite. Si au contraire l'urine est alcaline, avec le chlorure de zinc les phosphates terreux donnent un précipité

(1) Il *policlinico*, 1904 4.14.

de phosphate trizincique $(\text{PO}_4)_2\text{Zn}_3$ qui donne dans le tube des flocons gélatiniformes. Leur couleur blanc bleuâtre superposée à celle de l'urine, donne des reflets verdâtres faisant croire à une légère fluorescence. En filtrant elle disparaît.

Il faut donc pour qu'on puisse affirmer la fluorescence par le chlorure de zinc ammoniacal, que cette coloration persiste après filtration.

Quand, au lieu d'opérer sur l'urine, on recueille préalablement les pigments dans l'alcool amylique, une partie de ces erreurs sont évitées. Mais la réaction demande plus de temps. De plus on n'est pas certain de recueillir dans ce dissolvant tout le pigment contenu dans l'urine.

Aussi on ne peut pas juger de la quantité d'urobiline par l'intensité de la coloration obtenue.

Quand on agite l'urine avec l'alcool amylique, il se produit une émulsion qui persiste très longtemps: afin de la détruire, il faut centrifuger l'urine ce qui complique les procédés.

Pour obvier à cet inconvénient j'ai composé un réactif miscible à l'alcool amylique mais de densité différente: Il suffit d'en verser environ un quart dans l'alcool amylique pour voir l'émulsion se détruire aussitôt: La centrifugation est ainsi rendue inutile. S'il y a de l'urobiline la fluorescence apparaît. Il se compose de :

Chlorure de zinc	1 gr.
Alcool à 90°	30 »
Ammoniaque	10 »
Alcool amylique	30 »

Dans cette formule, il y a toujours l'excès d'ammoniaque nécessaire pour saturer l'acidité de l'urine et maintenir le milieu nettement alcalin. Selon les besoins on peut faire varier les proportions de chlorure de zinc, mais il n'est pas avantageux de se servir de solutions plus concentrées.

Les résultats sont meilleurs qu'avec les autres réactifs, mais en définitive cette méthode ne vaut pas la rapidité et la précision de l'analyse spectrale.

Recherche dans le sérum par le chlorure de zinc

Jusqu'ici nous n'avons eu en vue que la recherche de l'urobiline dans l'urine. On ne peut procéder de même avec le sérum. L'agitation avec l'alcool amylique ou le chloroforme donne des émulsions encore plus stables qu'avec l'urine.

Je leur préfère alors l'emploi de l'éther acétique, excellent dissolvant de l'urobiline, et qui se sépare très facilement. L'évaporation rapide de ce liquide permet d'obtenir facilement des solutions concentrées ce qui est précieux dans certains cas. Le réactif employé sera ainsi modifié :

Chlorure de zinc.....	1 gr.
Alcool à 90°.....	30 »
Ammoniaque.....	10 »
Ether acétique.....	60 »

On l'ajoutera à la solution d'Ether acétique qui contient les pigments, jusqu'à l'obtention d'une limpidité parfaite: la fluorescence apparaît de suite s'il y a de l'urobiline.

Ce procédé est beaucoup plus rapide et exact que celui des précipitations fractionnées de MM. Engel et Kiener.

EMPLOI DE L'ACÉTATE DE ZINC

Alors que le chlorure de zinc ne produit de fluorescence qu'en milieu alcalin, l'acétate permet de l'obtenir en milieu acide: on évite ainsi certains inconvénients, surtout quand on opère directement sur l'urine, entre autres la précipitation des phosphates terreux. De plus le phosphate zincique est soluble dans les solutions acides; on évite ainsi une fausse fluorescence causée par sa précipitation. Néanmoins la réaction est moins belle qu'avec le chlorure de zinc. Cette méthode, employée par Roman et Delluc, Gilbert et Herscher, Gérard, etc. a l'avantage d'être un peu plus rapide.

Procédé Roman et Delluc. — (1) On agite dans une ampoule à robinet 100cmc. d'urine avec 8 à 10 gouttes d'acide chlorhydrique et 20 cmc. de chloroforme. Après repos on décante 2 ou 3 cmc. de la solution chlorhydrique que l'on additionne de 4 à 6 cmc. de la solution: $\left\{ \begin{array}{l} \text{acétate de zinc } 0,10. \\ \text{alcool à } 95^{\circ} \quad 100. \end{array} \right.$

A la surface de séparation des deux solutions, on a dans les cas d'urobilinurie, un anneau vert caractéristique. En agitant, la fluorescence se répand dans toute la masse. Le liquide par réflexion est

(1) *Journ. de Pharmac. et Chimie*, t. XII, 293, 1897.

vert rose. D'après Gérard (1), cette réaction ne demande pas plus d'un quart d'heure. Gilbert et Herscher (2) disent que l'acétate de zinc donne des résultats à peu près aussi sensibles que la réaction de Riva. Grimbert (3) par contre, trouve le procédé en défaut, surtout quand les urines sont riches en indoxyle et en pigments biliaires. En conséquence, il opère non plus sur l'urine brute, mais sur l'urine déféquée par la méthode de Denigès (4). On prépare : 1^o le réactif Denigès en versant avec précaution 20 cmc. d'acide sulfurique dans 100 d'eau distillée, et en ajoutant 5 gr. d'oxyde jaune de mercure. On filtre le réactif de Roman et Delluc ci-dessus, qu'on additionne de quelques gouttes d'acide acétique. « A 30 centimètres cubes d'urine, dit-il, ajoutez 20 cmc. du réactif mercurique. Laissez au repos cinq minutes. Séparez le chloroforme au moyen d'un entonnoir à robinet ; filtrez-le sur le petit filtre de papier bien sec et recevez-le dans un tube à essai ; versez alors goutte à goutte la solution alcoolique d'acétate de zinc, tant qu'il se produit un trouble. Au moment où le liquide s'éclaircit, apparaît la fluorescence vert caractéristique. Si la réaction est faible, il est bon d'examiner le tube sur un fond noir. On peut par ce procédé déceler l'urobiline dans des urines

(1) Bull. soc. centrale de Méd. du Nord décembre, 1902.

(2) *Presse Médicale* 3 sept. 1902.

(3) *Soc. Biol.* 16 avril 1904, p. 599.

(4) *Journ. Pharmac. et Chimie* t. V, p. 293, 1897.

très chargées en pigments biliaires ou très riches en indoxyle ».

W. Schlesinger (1) après avoir remarqué que souvent la recherche était rendue négative, par la présence d'autres pigments qui masquent la fluorescence et les raies d'absorption de l'urobiline, propose la technique suivante qui réussirait même dans les cas où les urines en contiennent fort peu ; on additionne l'urine d'égale quantité de solution d'acétate de zinc à 10 % dans l'alcool absolu. On filtre pour débarrasser du précipité obtenu. Le liquide présente une fluorescence verte s'il y a de l'urobiline. Pour bien mettre en évidence la fluorescence, il faut éclairer le liquide avec une lentille, il se forme alors dans la solution une boule lumineuse verte. On obtient facilement ce résultat en éclairant avec une petite lampe électrique de poche.

On a ainsi, d'après l'auteur, précipité les pigments qui masquent l'urobiline ; cette méthode peut s'appliquer aussi bien à la recherche dans les matières fécales. Dans le sérum sanguin elle ne réussit pas, probablement, parce que l'urobiline ne s'y trouve pas en quantité notable.

Nous ne l'avons pas essayée. En tout cas, le reproche à faire à la méthode de Roman et Delluc, est l'emploi de l'acide chlorhydrique, qui peut en

(1) Deutsche Med. Wochensch. 6 avril 1903. et voyez : il Policlinico 1904, n° 14.

agissant sur les pigments biliaires et autres, donner naissance à de l'urobiline, alors que celle-ci ne se présente pas dans le liquide.

2° PROCÉDÉS BASÉS SUR LA MISE EN LIBERTÉ DU PIGMENT

1° *Procédé Salkowski.* — (1) Il consiste simplement à agiter 50-100 cmc. d'urine avec une partie égale d'éther pur. On sépare l'extrait éthéré et on ajoute quelques cmc. d'alcool. La solution est jaune avec fluorescence verte. Il faut contrôler au spectroscope. On peut agir de la même façon après avoir oxydé l'urine par le persulfate d'ammoniaque. Ainsi on se rend compte des quantités respectives de chromogène et d'urobiline. Au lieu d'éther sulfurique, je n'ai qu'à me louer de l'emploi de l'éther acétique qui est un meilleur dissolvant de l'urobiline.

2° *Procédé Grimbert.* — (2) Ce procédé commode, est souvent employé en clinique, mais il peut conduire à des erreurs : aussi doit-il toujours être contrôlé par l'examen spectroscopique. Il consiste à additionner l'urine d'un volume égal (un tiers suffit cependant) d'acide chlorhydrique et à chauffer jusqu'au voisinage du point d'ébullition. C'est là la partie délicate : En chauffant trop on détruit

(1) Démonstr. v. præformirte Urobilin in Harn. Zeitsch. f. phys. ch. Bd. IV 1888.

(2) *Journal de Pharmc. et Chimie* 1888.

l'urobiline, en chauffant trop lentement on forme d'autres pigments (indirubine, etc.) (1). On refroidit rapidement, puis on agite lentement l'urine avec un peu d'éther, de chloroforme, ou d'alcool amylique qui recueille le pigment. La solution est verdâtre et fluorescente. Elle doit être examinée au spectroscope. On le voit c'est le même procédé que celui qu'on emploie pour la recherche des pigments de la série indoxylque [indirubine, etc] : par conséquent ceux-ci viennent vicier la réaction. D'autre part l'emploi de l'acide chlorhydrique est sujet à caution. Ne forme-t-on pas ainsi de l'urobiline qui n'existe pas ?

Enfin s'il est nécessaire de contrôler au spectroscope, à quoi bon cette réaction, puisque cet instrument nous fournit une méthode autrement sûre et rapide de reconnaître la présence du pigment ?

Procédé Méhu. — (2) On isole l'urobiline en la précipitant par le sulfate d'ammoniaque. On filtre 100 cmc. d'urine; on les additionne de 2 à 3 gouttes d'acide sulfurique, puis de sulfate d'ammoniaque à saturation, c'est-à-dire de façon qu'il reste un petit excès de sel non dissous. On agite vivement le mélange, puis après une ou deux heures de repos, on jette sur un filtre sans pli; on lave ce dépôt avec une solution de sulfate d'ammoniaque acidulée à l'acide sulfurique; on essore le filtre entre

(1) Voir Maillard, Soc. Biol. 6 juin 1903, etc.

(2) Méhu Journ. Phys. et Chimie 1878, t. XXVIII.

des doubles feuilles de papier à filtrer, puis on fait digérer à chaud (40°-50°) avec de l'alcool à 95° légèrement ammoniacal. L'alcool évaporé à une température peu élevée abandonnera l'urobiline. On la caractérisera encore par le spectroscope et la réaction avec les sels de zinc. La précipitation de la globuline par le sulfate d'ammoniaque vient gêner dans les urines albumineuses. Ce n'est d'ailleurs là qu'un procédé de laboratoire pour obtenir l'urobiline.

Procédé Studensky. — (1) A 20 cmc. d'urine on ajoute 2cmc. de la solution de sulfate de cuivre saturée à froid, puis du sulfate d'ammoniaque cristallisé jusqu'à saturation, enfin 10 cmc. de chloroforme ; on agite quelques minutes, le chloroforme se colore en rouge ; on le sépare. Par comparaison avec des solutions graduées d'avance on peut juger d'après l'intensité de la coloration, de la proportion d'urobiline (?). L'impossibilité de conserver des solutions titrées d'urobiline nous paraît devoir faire rejeter cette méthode qui n'est pas employée d'ailleurs.

Procédé Mac Munn. — (2) L'urine est filtrée sur de l'acétate et du sous acétate de plomb. Le précipité est traité par un mélange d'alcool rectifié 68 avec acide sulfurique 12 parties.

La solution est ensuite diluée avec de l'eau distillée, puis agitée avec du chloroforme qui dissout le

(1) D'après Hénocque, Spectroscopie biologique.

(1) Researches into the colouring matters of urin with an account of the separation of urobilin. Proceeding of the King Soc. Lond. 1880.

pigment. On sépare ensuite le chloroforme à l'aide d'un entonnoir à robinet, et pour obtenir le pigment il suffit de l'évaporer à la température ordinaire.

Procédé Léo (1). — D'après cet auteur la recherche de l'urobiline peut se faire plus simplement en l'extrayant de la laque de plomb au moyen de l'alcool ammoniacal :

Alcool, 10 cm³. — Ammoniaque, 2 cm³.
à cet effet 150 à 200 cmc. d'urine sont précipités par l'acétate basique de plomb, jusqu'à ce que le liquide filtré ait perdu sa coloration jaune. Le pigment récolté est lavé rapidement dans l'eau distillée jusqu'à ce qu'on ait obtenu une réaction négative avec l'acide sulfurique. On filtre enfin avec 8 à 10 cmc d'alcool absolu. La laque lavée est traitée par 10 à 12 cmc. d'alcool ammoniacal. Cette solution alcoolique est concentrée au bain marie. On verse dans le tube qui le contient du chlorure de zinc ammoniacal dilué, et il prend une fluorescence verte. Avec l'acide sulfurique le liquide devient rose, l'alcool amylique prend la même coloration.

Tous ces procédés consistent donc à extraire l'urobiline de l'urine par précipitation. Il faut ensuite la caractériser.

On peut utiliser encore la méthode de Denigès qui sera indiquée plus loin, ou entraîner l'urobiline par des précipités insolubles formés au sein même du liquide : oxyde de zinc, carbonate de chaux, etc.

(1) D'après Giustiniani. Trattato di Chim. applicata III, p. 29

On peut, en graduant l'action de ces réactifs, précipiter d'abord les pigments moins diffusibles, jusqu'à ce qu'il ne reste plus que l'urobiline dans le liquide. Celle-ci sera précipitée à son tour. C'est cette méthode de précipitations fractionnées que Kiener et Engel ont utilisée pour la recherche dans le sérum.

Procédé Kiener et Engel. Il consiste à saturer imparfaitement par le chlorure de zinc une quantité donnée du liquide à examiner.

Puis on filtre, et on ajoute une deuxième quantité de chlorure de zinc. On filtre à nouveau, et ainsi de suite cinq ou six fois, jusqu'à ce qu'il ne se produise plus enfin de précipité. Les divers précipités obtenus sont traités par des dissolvants de l'urobiline tels que l'éther, l'alcool, le chloroforme, l'alcool amylique, l'éther acétique, et dans la solution concentrée on caractérise le pigment. Cette méthode est longue et ne donne pas de meilleurs résultats que le procédé indiqué plus haut.

Nous n'avons donc aucun procédé chimique qui à lui seul permette de caractériser, simplement et sûrement, l'urobiline. En fin de compte on est toujours obligé de recourir au spectroscope.

B. — MÉTHODE PHYSIQUE. ANALYSE SPECTRALE.

I. — Spectre de l'urobiline pure.

Les réactions spectroscopiques de l'urobiline sont très nettes. Celle qui domine est l'existence d'une

bande d'absorption située dans le vert et le bleu cyané entre les raies *b* et F. Cette bande est située entre la raie 510 λ et 485 λ (1). Elle laisse un léger espace à droite de la raie *b* et peut dépasser à droite la raie F. Les bords de la bande d'absorption sont moins foncés que la partie centrale, située vers 500 k., c'est-à-dire plus près de F que de *b*. Ce spectre s'observe dans l'urine acide, et dans les solutions diluées c'est-à-dire au deux-centième environ, et même moins ; tandis que dans les solutions concentrées, au dixième par exemple, à une épaisseur de un centimètre on ne voit dans le spectre que l'orangé et le jaune. Il y a de B à C obscurité moindre et au milieu de la plage D à E une demi obscurité, mais le reste est tout à fait obscur.

Quand on rend les solutions alcalines, et surtout en y ajoutant du chlorure de zinc, la bande est déplacée, elle se porte vers la gauche, c'est-à-dire environ entre 510 et 517. Cette bande a d'ailleurs une obscurité moindre que la précédente. Cette description due à Hénocque est la plus précise qui ait été donnée depuis Jaffé. La bande caractéristique est donc entre *b* et F. Elle n'est pas la

(1) Couramment on trouve dans les livres que la bande d'absorption se trouve au niveau de telle division du micromètre 140 par exemple. Cela ne signifie rien puisque la position de l'échelle graduée, ses dimensions varient avec chaque appareil. Tantôt on fait coïncider le 0 tantôt le 100 avec la raie D. Il est nécessaire d'établir pour chaque spectroscope une courbe qui permettra de trouver la longueur d'onde correspondant à une division quelconque du micromètre. Voir l'agenda du chimiste. (Hachette 1898).

seule, mais elle apparaît la première quand on dilue les solutions. Elle doit être regardée comme caractéristique. Les autres ne se voient avec le spectroscope que si on peut superposer un spectre de comparaison, qui apparaît plus large et montre qu'il y a absorption aux deux extrémités de la bande lumineuse. L'obscurcissement *large* à droite de F figuré par divers auteurs est dû à des impuretés principalement à des pigments biliaires.

Technique de la recherche au spectroscope.

L'urine peut être examinée directement, autant que possible dans des cuves de verre à faces parallèles et sous des épaisseurs variables. Mais les matières colorantes (sang, bile, etc.) obscurcissent souvent d'autres régions du spectre. Il est donc préférable d'isoler l'urobiline pour l'examen au spectroscope. C'est l'absence de cette précaution qui est cause en partie de la confusion de l'urobiline avec d'autres pigments.

Mayet (1) recommande de précipiter l'urobiline par l'acétate basique de plomb. On décompose ensuite le précipité par de l'alcool contenant de l'acide oxalique. La solution obtenue est desséchée après filtration, et le produit repris par l'alcool acidulé avec de l'acide sulfurique. Il est débarrassé ainsi des substances qui nuisent à la pureté de son spectre. Un autre procédé dû à **Salkowski** consiste à précipiter l'urine par un lait de chaux et l'excès de

(1) Mayet. — Traité de séméiologie, p. 745.

chaux par l'acide carbonique : Il n'est pas pratique. Le même auteur a indiqué le suivant, que préconise encore Hénocque : Agiter l'urine avec parties égales d'éther pur, séparer dans un entonnoir à robinet. A l'éther ajouter quelques gouttes d'alcool et examiner la solution au spectroscope. L'éther, malheureusement, ne dépouille pas l'urine de toute l'urobiline. On ne peut donc pas faire de dosages même approximatifs par ce procédé. Le procédé de **Cordier** consistant à agiter 20 cm³ de chloroforme avec 100 cm³ d'urine acidulée par 5 cm³ de HCl, à séparer ensuite le dissolvant, filtrer, évaporer et reprendre par l'alcool absolu a le même inconvénient. Aussi **Denigès** (1) a-t-il proposé de dépouiller l'urine de ses pigments parasites par une solution de sulfate mercurique, qui laisse l'urobiline dans l'urine, et en précipite les autres pigments. D'après cet auteur, la solution suivante convient admirablement.

Oxyde mercurique.	5 gr.
Acide sulfurique.	20 »
Eau.	100 »

Dans la pratique, on sépare les corps étrangers, en ajoutant 10 cm³ d'urine à 5 du réactif, on agite, on filtre, au bout de 5 à 6 minutes la liqueur claire peut être examinée au spectroscope ; l'examen se fait sous des épaisseurs différentes. Jaffé allait de 3 à 6 cm.

(1) Soc. Biologie, 1897, p. 287.

PROCÉDÉS DE DOSAGE.

Les procédés les plus exacts consistent à isoler l'urobiline, et à la doser par pesée. Malheureusement ils sont peu pratiques, on n'y aura recours qu'exceptionnellement.

Procédé Hoppe Seyler (1). — On prend un volume déterminé d'urine qu'on acidifie avec de l'acide sulfurique ou acétique, on sature ensuite avec le sulfate d'ammoniaque. Dès que le liquide s'est reposé pendant quelques heures, toute l'urobiline se dépose en flocons roses qu'on recueille sur un filtre. On lave avec une solution saturée de parties égales de chloroforme et d'alcool. Le mélange est traité plusieurs fois de suite par de l'eau dans un entonnoir à robinet. Enfin dans un becherglass préalablement pesé on évapore le chloroforme au bain-marie. Le résidu desséché à 100° est extrait avec de l'éther. On filtre la solution étherée d'urobiline, on laisse évaporer, on traite à nouveau par l'alcool, qu'on évapore finalement : le résidu desséché est pesé.

Procédé Viglezio (2). — On prend 300 cmc. d'urine franche acidifiée avec de l'acide sulfurique ou acétique, et on sature au sulfate d'ammoniaque (230-240 gr). Après agitation pendant une heure, on

(1) Voir Traité de Chimie Physiologique. Trad. Schlagdenhaufen, etc.

(2) Lo Sperimentale LXV. — Mya a donné un procédé s'en rapprochant beaucoup. Sa technique est bien exposée dans Legrain, Ann. des Mal. Gén. Urinaires 1891.

filtre ; le filtrat ne doit plus donner de trace d'urobiline à l'examen spectroscopique direct. On lave plusieurs fois avec la solution saturée de sulfate d'ammoniaque et enfin on laisse sécher.

Le pigment est alors recueilli avec 100 à 300 cmc. d'alcool. Cette solution est placée dans une pipette de Mohr graduée. On met ensuite dans une petite cuvette contenant 10 cmc. d'alcool à 60°, deux gouttes d'ammoniaque et deux gouttes d'une solution de chlorure de zinc à 1 ou 2%. On y fait alors écouler la solution d'urobiline, jusqu'à ce que l'on puisse constater l'apparition de la fluorescence dans la petite cuvette, et on note la quantité de la solution. En laissant encore écouler le liquide (deux à trois fois plus) on peut constater l'apparition de la bande entre *b* et F. Ces deux chiffres servent à déterminer la quantité d'urobiline d'après une formule établie par Viglezio au moyen de dosages pratiqués sur une solution titrée au centième d'urobiline obtenue par la méthode de Jaffé. Cette formule est $x = \frac{0,17}{n}$. Si l'on a pris sur 300 cmc. d'extrait alcoolique 0,15 c'est-à-dire 15 centièmes de cmc. pour obtenir la fluorescence $x = \frac{0,17}{15} = 0,11$. Ce procédé nécessite donc l'emploi d'une burette graduée en centièmes de centimètre cube. Le moment où apparaît la fluorescence est difficile à apprécier. Aussi les erreurs sont-elles fatales. Ce procédé ne peut être employé que pour des opérateurs très exercés.

Procédé Studensky. — Cette méthode colorimétrique déjà signalée, est basée sur la comparaison avec des solutions graduées d'avance: L'impossibilité de les conserver rend ce procédé illusoire.

Procédé Bogomoloff (1). — La méthode est basée d'une part sur les différences de coloration que présente l'urine contenant de l'urobiline, de l'autre sur ses réactions spectroscopiques. Lorsque l'urine est colorée en vert émeraude par une solution de sulfate de cuivre, elle donne un trouble brun jaunâtre. Si la réaction est acide, le chloroforme en extrait une matière couleur jaune rouge, présentant une bande d'absorption entre *b* et F. Si l'urine est alcaline le trouble est rouge cramoisi, et avec le chloroforme on extrait une matière colorante de cette couleur présentant une bande entre E et F. Il est vraisemblable que dans ces réactions le sulfate de cuivre sépare l'urobiline de sa combinaison avec les phosphates. En ajoutant à ces phénomènes la notion de la faible acidité de l'urobiline, l'auteur s'est proposé de la titrer comme un acide. Comme indicateurs de l'apparition de la réaction, Bogomoloff emploie la couleur de la solution, l'analyse spectroscopique et, d'autre part, les modifications de ces réactions avec le sulfate de cuivre et le chlorure de zinc.

L'acidité de l'urobiline est dix fois plus faible que celle de l'acide oxalique, et par conséquent en

(1) D'après Hénocque. Spectroscopie biologique, II, p. 28.

employant la solution centinormale de soude il en faudra pour saturer 1 gr. d'urobiline, dix fois moins que pour 1 gr. d'acide oxalique.

Comme l'urobiline reste en solution avec les phosphates, il faut d'abord les précipiter par la solution de soude. La quantité de cette solution nécessaire pour amener la neutralisation de l'urine fait d'autre part déterminer l'acidité totale de l'urine. Enfin la quantité de soude nécessaire pour rendre alcaline cette urine neutralisée donnera la quantité d'urobiline. Pour faire l'examen spectroscopique, on remplit deux petites éprouvettes graduées, ou godets, de 1 à 2 cm. de diamètre, avec de l'urine (quantités égales dans chaque éprouvette) puis on verse goutte à goutte dans l'un d'eux la solution centinormale de soude. On essaie la réaction jusqu'à ce qu'elle devienne neutre. On note la quantité employée. A ce moment, on ajoute avec le plus grand soin la solution alcaline pour obtenir de nouveau la réaction alcaline. Aussitôt celle-ci obtenue, l'urine prend une coloration verdâtre et l'on voit apparaître avec le spectroscope la bande d'absorption de l'urobiline alcaline. On peut comme moyen de contrôle faire la détermination sans spectroscope. Pour cela, on ajoute à l'urine du chloroforme et lorsqu'elle est rendue acide l'on y ajoute quelques gouttes d'une solution de sulfate de cuivre à 0,1 o/o, le chloroforme se colore en rouge cramoisi.

On reprend cette mixture et on la neutralise.

Elle est filtrée et rendue alcaline. Au moment où l'urine devient alcaline, elle prend une coloration verdâtre. Additionnée d'une solution de chlorure de zinc, elle est verte, tandis qu'elle devient rouge vif par le sulfate de cuivre. Si l'on a noté la quantité de centimètres cubes d'une solution titrée centinormale, nécessaire pour rendre l'urine alcaline, en multipliant ce chiffre par le coefficient 0,00063 on a la quantité d'urobiline contenue dans la quantité d'urine employée pour l'analyse.

PROCÉDÉS PHYSIQUES DE DOSAGE

Les méthodes chimiques étant très compliquées, on s'est adressé au spectroscope espérant trouver, soit par comparaison avec des solutions d'urobiline, soit par l'apparition d'une bande d'absorption minime, un procédé commode de doser l'urobiline. C'est dans ce but qu'ont été créés les spectroscopes à épaisseur variable de Moitessier, de Yvon, le microspectroscope de Hénocque, etc. D'après ce dernier auteur ces procédés ne donnent aucune indication rigoureuse, ils permettent de se rendre compte tout simplement s'il y a beaucoup ou peu d'urobiline dans le liquide à analyser. Il ne faut pas leur en demander davantage. Gautrelet a dénommé pompeusement « uropigmentomètre » un spectroscope à épaisseur variable, gradué de telle façon qu'il suffit de lire sur un disque horizontal

(1) L'urine humaine, p. 538.

divisé pour avoir immédiatement la quantité d'urobiline par litre. C'est simple, trop simple même... Vieillard l'a ainsi critiqué : « Jamais, dit-il, on ne fera admettre à quelqu'un de sérieux que l'urobiline ou tout autre pigment puisse se doser par cette méthode... La science qui se respecte n'admet pas de semblables compromis avec l'à peu près et la fantaisie. » Il y a trop de facteurs qui interviennent pour fausser le résultat : d'abord une équation personnelle pour chaque opérateur, en second lieu les variations dues aux instruments qui ont des pouvoirs dispersifs différents, au degré d'intensité de la lumière, à la présence d'autres pigments qui absorbent plus ou moins les rayons lumineux, etc. Pour s'en rendre compte il suffit d'examiner une solution contenant de l'urobiline en s'éclairant plus ou moins bien, en ouvrant et fermant la fente du spectroscope, etc : on aura des variations énormes dans la bande d'absorption. Il n'est donc pas étonnant, qu'en employant une telle méthode, Gautrelet ait obtenu des résultats plutôt extraordinaires. Nous n'en tiendrons aucun compte. Peut on prendre au sérieux les travaux d'un pharmacien qui conclut d'une analyse d'urine « congestion du lobe de Spiegel ou du lobe carré du foie » (1), etc., pour ne citer que ces déductions grotesques ?

Les procédés de dosage par le spectre minimum

(1) Voir, Revue des mal. de la nutrition 1904-1896. Technologie de l'urobiline.

préconisé par Deroide (1), pour les raisons indiquées plus haut, ne peut être adopté. Il consiste à diluer l'urine jusqu'à ce qu'on obtienne un spectre minimum correspondant à une quantité supposée connue d'urobiline.

Le spectrophotomètre peut donner des résultats meilleurs, mais son emploi n'est pas à la portée de tous, de plus il importe d'avoir toujours une solution type, pure d'urobiline, pour comparaison.

Les méthodes spectroscopiques peuvent donc nous donner des indications approximatives, renseignements suffisants pour les besoins de la clinique. Il ne faut pas demander à un appareil plus qu'il ne peut donner.

En résumé, en clinique, pour la recherche de l'urobiline, la réaction du chlorure de zinc ammoniacal jointe à l'examen du spectroscope suffisent pour les besoins journaliers, à condition de bien connaître toutefois la technique de ces deux recherches.

Quand il y a coexistence de pigments biliaires, la méthode de Hayem, ou mieux le procédé de Lépine, qui permet d'isoler les pigments rendront des services.

Les autres méthodes, sont ou trop compliquées, ou trop sujettes à induire en erreur. Pour le dosage, les méthodes de Viglezio et surtout celle

(1) *Echo médical du Nord*, 16 jan. 1898.

de Hoppe Seyler qui est la plus exacte pourront être employées : Elles ne le seront qu'exceptionnellement.

Il suffit, la plupart du temps, de savoir s'il y a beaucoup, peu ou pas d'urobiline; le petit spectroscope de poche, de préférence celui de Vogel qui permet mieux d'observer l'absorption grâce à un spectre de comparaison, suffira largement sans qu'il soit nécessaire de recourir à des appareils délicats... ou trompeurs.

CHAPITRE III

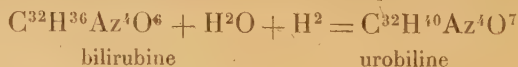
RELATIONS UNISSANT L'UROBILINE AUX AUTRES PIGMENTS

L'urobiline répond à la formule brute $C^{32}H^{40}Az^4O^4$. C'est, on le voit, celle de la bilirubine + H^2O + H^2 .

Au point de vue chimique, c'est une amine à fonction acide. Sa structure moléculaire n'est pas encore déterminée (1). A ce point de vue, la question est entièrement à reprendre.

I. Rapports avec les pigments biliaires. —

Il est facile de passer de la bilirubine à l'urobiline. Le fait est indiqué dans l'équation suivante :



(1) Inutile de s'attarder aux élucubrations de Gautrelet qui en fait « l'amide alcali phenoli leucini lactammique ! Simple vue de l'esprit. *(Revue des mal. de la nutrition.*

R. Maly (1) l'a réalisé en traitant la bilirubine par l'amalgame de sodium, une action plus prolongée donne non pas l'urobiline, mais son chromogène (Disque) (2). Au composé qu'il avait obtenu, Maly avait donné le nom *d'hydrobilirubine* (bilirubine hydratée). Longtemps on discuta pour savoir si ce corps était identique à l'urobiline de Jaffé. Mac Munn et Eichholtz l'ont contesté : L'accord semble fait aujourd'hui. Avec Jaffé et Stokvis (3) on admet qu'hydrobilirubine et urobiline doivent être considérés comme synonymes.

Jaffé, dans ses premiers travaux de 1868, avait reconnu les relations unissant la bilirubine et l'urobiline. Il examinait au spectroscope les différents anneaux colorés vert, violet, bleu, etc., produits dans la réaction de Gmelin. « Le spectre de la solution alcoolique de pigment vert ne présente pas de bande d'absorption. Mais si on ajoute quelques gouttes d'acide azotique à la liqueur, elle vire au bleu. A ce moment, une bande d'absorption apparaît dans le spectre, au niveau de la raie D. Elle ne tarde pas à recouvrir la plus grande partie des espèces CD, DE, et elle devient de plus en plus foncée. Bientôt après, l'action de l'acide azotique se continuant, on voit apparaître

(1) Maly, *Bull. soc. Chim.* XVII. p. 372.

(2) *Zeitschrift für Physiol Chemie* II, 259.

(3) *Centralblatt für die medic. Wissensch.* Das Gmelins'sche oxydation product. der Gallenfarbstoffe et-Der Ueberemstimmung der Urobilin mit einen Gallenfarbstoffe oxydation id. 1878.

une seconde bande d'absorption, s'étendant sur l'espace b F, débordant à droite la raie F de Fraunhofer. Si l'on ajoute peu à peu de l'acide azotique à la liqueur bleue obtenue, elle se colore successivement en violet, rouge et jaune. En même temps, la bande du spectre, que recouvre l'espace b F, s'accroît de plus en plus, tandis que la première bande en D, commence à diminuer de largeur et d'intensité. Lorsque la coloration rouge survient, cette bande D est déjà très effacée, et quand la réaction touche à sa fin, que la liqueur est jaune, la bande qui recouvre l'espace b F persiste seule. Plus tard, elle disparaît de même (1). » Jaffé a pu même isoler le pigment rouge-jaunâtre ainsi obtenu et l'a reconnu identique à son urobiline. D'ailleurs Gmelin étudiant la réaction qui porte son nom, avait reconnu qu'un des derniers termes était un pigment qu'il avait appelé choléfeline (ne pas confondre avec cholételine). Maly a constaté son identité avec l'urobiline, et Stokis (2) a confirmé cette observation.

D'après Heinsius et Campbell, le produit final de l'action de l'acide azotique nitreux sur les matières normales de la bile, semble de l'urobiline. L'important de cette observation, est qu'on obtient le passage de la biliburine à l'urobiline *par oxydation* et non pas par réduction.

(1) V. Fumouze, Les spectres d'absorption du sang, Thèse Paris 1871. voir les planches.

(2) *Centralbl. f. méd. Wissensch.*, 1871, n° 24.

J'ai cherché à l'obtenir par d'autres oxydants.

Pour cela j'ai traité de la bile humaine ou de la bile de bœuf par une série d'oxydants : l'eau oxygénée, le permanganate de potasse, l'iode en solution chloroformique ou dans l'acétone, etc.

L'eau oxygénée épuise trop vite son action : très rapidement la bilirubine est transformée en biliverdine et ce stade n'est pas dépassé.

L'iode donne également un pigment vert qui serait de la biliverdine. Stokvis ¹ qui avait déjà exécuté ces expériences, l'avait appelé choléverdine. Le permanganate de potasse a une action plus énergique, et très rapidement avec lui on passe par tous les intermédiaires, jusqu'à l'urobiline, mais celle-ci est détruite et il ne reste plus qu'un pigment jaune, dépourvu de spectre caractéristique : les solutions sont de plus colorées par le permanganate, qui a son spectre propre gênant l'analyse, de plus l'action oxydante est trop vive, les différents pigments sont mélangés, leur séparation est impossible.

L'acide nitrique agit également trop rapidement. Le persulfate d'ammoniaque, par contre, donne des résultats particulièrement intéressants.

1° Bile humaine. — On opère soit sur la bile diluée, soit sur des pigments biliaires recueillis de la bile par agitation avec divers dissolvants.

Dès l'addition de persulfate d'ammoniaque, on

(1) *Bull. soc. Chim. Londres*, sept. 1872.

voit la teinte virer au vert, l'on trouve alors le spectre continu indiqué plus haut. Suivant la quantité de persulfate ajouté et la richesse du liquide en pigment, cette coloration persiste plus ou moins : le liquide prend une teinte indécise tirant vers le bleu indigo (environ une demi-heure à trois quarts d'heure après le début de l'expérience). En même temps apparaissent les bandes étroites en CD et DE, pendant que du côté de b F on a un commencement d'obscurcissement. On peut arrêter là l'expérience et conserver telle que la solution du pigment obtenu qui correspond à un stade intermédiaire. Vient-on à ajouter de nouvelles quantités d'oxydant, ou laisse-t-on l'action se continuer, le liquide passe petit à petit au rouge par une coloration violet améthyste, puis violet rouge et enfin rouge cerise. La bande b F s'accroît, tandis que celles du côté de C D pâlisent. A ce moment on a un mélange de pigments qu'on réussit à séparer plus ou moins. Déjà on peut en pratiquant la réaction au chlorure de zinc ammoniacal, trouver un commencement de fluorescence. Au bout d'un temps qui peut être très long (trois jours dans une expérience, en été), la coloration foncée, vire vers le brun, puis commence à se décolorer petit à petit. En même temps l'examen spectroscopique montre la disparition totale des raies situées à gauche de CD, tandis que l'absorption est plus complète en b F. La réaction de fluorescence est alors très

nette. Vient un moment où la bande bF persiste seule, elle disparaît enfin si on ajoute de nouvelles quantités d'oxydants, il reste une liqueur jaune sans réaction spectrale, autre qu'un léger obscurcissement à droite. Cette liqueur, au bout de trois mois, a conservé sa même coloration jaune sans modification.

En somme, grâce au persulfate d'ammoniaque, on a pu assister à toutes les phases de transformation de la bilirubine en urobiline, et à la dispersion même de celle-ci; le résultat est le même qu'avec bande azotique, avec cet avantage, qu'on a pu prolonger les stades, si bien qu'à un moment donné on était plus certain d'avoir moins de pigments mélangés à la fois.

De plus, si on compare les spectres obtenus, avec ceux qu'indiquent les ouvrages classiques, on est étonné de voir que les spectres, dits des urobilines fébriles ou pathologiques donnés par Mac Munn et Jolles, correspondent précisément aux spectres intermédiaires entre la bilirubine et l'urobiline.

Mac Munn avait admis que l'urobiline pathologique résultait d'un processus de réduction, tandis que l'urobiline physiologique était un produit d'oxydation. Or, si nous considérons les formules données pour les produits intermédiaires, nous voyons qu'ils sont tous plus oxydés que la bilirubine :

bilirubine : $C^{32} H^{36} Az^4 O^6$,
biliverdine : $C^{32} H^{36} Az^4 O^8$,
bilifuchsine : $C^{32} H^{40} Az^4 O^8$,
biliprasine : $C^{36} H^{44} Az^4 O^{12}$,
choletéline : $C^{32} H^{36} Az^4 O^{12}$,
urobiline : $C^{32} H^{40} Az^4 O^7$,

Ce qui nous mène à conclure que ces urobilines pathologiques qui ne représentent qu'un mélange d'urobiline de Jaffé et de biliprasine etc., sont au contraire des produits d'oxydation ; ce qui est conforme avec les données cliniques, les phénomènes d'oxydation étant beaucoup plus marqués au cours de fièvres. Comment penser de la cholétéline au dernier terme ? Les formules précédentes nous permettent d'expliquer le passage de l'une à l'autre par oxydation, et non par réduction. Mais l'urobiline est moins oxydée que la cholétéline. Peut-être y a-t-il dédoublement en deux molécules. Nous ne savons pas comment ces réactions se passent dans l'organisme. Comme le fait remarquer Berthelot (1) les phénomènes chimiques accomplis au sein des animaux sont tout à fait distincts des réactions violentes obtenues dans les laboratoires. Il peut y avoir simultanément des phénomènes d'oxydation et d'hydratation. Authenrieth (2), avance également qu'aucune des réactions synthétiques n'a lieu dans les mêmes conditions que dans le corps animal. Ce dernier possède des

(1) C-R-Ac. Sciences 23 octobre 1899.

(2) Les synthèses chimiques dans le corps animal, 1900.
Cothen Chemiker Zeitung, 7 mars XXIV. 79.

moyens que la plupart du temps nous ignorons encore. Dire que l'urobiline est produite par oxydation dans les tissus vivants n'est donc qu'émettre une hypothèse.

Biliverdine. — La transformation directe de la biliverdine en urobiline a été aussi obtenue. Thudichum (1) décrit une hydrobiliverdine comme Maly avait décrit l'hydrobilirubine. Mais ces deux corps ne présentaient pas exactement les mêmes réactions spectrales ; aussi l'auteur supposait-il que bien que similaires par leur aspect et quelques propriétés, ces corps n'étaient pas, comme on l'a prétendu, identiques. Cependant on a pu par réduction de la biliverdine et en purifiant bien le produit obtenu, obtenir un composé absolument analogue à l'hydrobilirubine ; nous devons donc considérer comme démontré, avec Arthus, qu'on peut passer directement de la bilirubine ou de la biliverdine à l'urobiline.

II. Rapports avec les pigments sanguins.

L'urobiline peut dériver également de l'hémoglobine. M. le professeur Hayem a, depuis longtemps, soutenu que cette transformation pouvait se faire sans passer par l'intermédiaire des pigments biliaires.

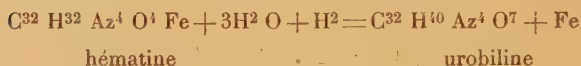
Le passage de l'hémoglobine à l'urobiline se fait par l'intermédiaire de l'hématine. Sieber et

(1) *Moniteur scientifique*, Décembre. 1876 p. 1283.

Nencki (1) l'ont obtenu expérimentalement en faisant agir l'acide bromhydrique sur l'hématine. Ils arrivent à une hémato-porphyrine que les réducteurs transforment en un corps identique à l'urobiline. Pour arriver à cette transformation, le pigment sanguin perd son fer.

L'hématine en solution alcoolique peut être transformée par l'étain et l'acide chlorhydrique (2) en urobiline en passant par l'hexahydro-hémato-porphyrine, puis en hémato-porphyrine (exempte de fer).

Le résultat est indiqué par l'équation :



Tout processus de réduction peut y mener. L'hématine résiste très énergiquement aux agents d'oxydation. Par contre, elle se réduit en hématine réduite ou en hémochromogène. Celui-ci par l'action des acides se transforme en hémato-porphyrine qui devient facilement urobiline.

On constate en clinique dans les cas de destruction globulaire rapide, l'apparition d'hémato-porphyrine dans les urines avant l'urobilinurie. Souvent dans les intoxications portant sur le sang (par exemple le trional, la phénacétine, etc.) on trouve indistinctement l'un ou l'autre de ces pigments.

Le fait est donc conforme à la théorie. Comme

(1) Untersuchungen uber d. Blattfarbstoff. arch. f. experim. path. XVIII. p. 401.

(2) Maly's Jahresbericht t. XIV. 109, 1884.

nous savons que l'hématine dérive de l'hémoglobine par dédoublement à l'aide des acides étendus, il nous est donc facile d'admettre que l'urobiline dérive de ce pigment sanguin par une série de processus d'hydratation et de dédoublement.

Hoppe Seyler (1), traitant l'hémoglobine par le zinc et l'acide chlorhydrique, dit avoir obtenu de l'urobiline impure.

Expérimentalement, il est facile de constater que les solutions d'hémoglobine abandonnées à elles-mêmes donnent de l'urobiline. Cliniquement, le fait est souvent constaté. Dans le sang épanché, c'est-à-dire non hématosé, on observe la production d'urobiline. Les cristaux d'hématoïdine de Virchow ne semblent pas présenter un corps défini, mais un mélange des différents produits de passage. Il est certain même que certaines hématoïdines ne sont que de l'urobiline. Ajello (2) a constaté que la transformation du sang conservé stérile, ne s'effectue pas à 0° ou à basse température. Au contraire le sang *stérile* à 37° se transforme en urobiline. Il n'y a donc pas à faire intervenir un processus de putréfaction.

Peut être aussi, dans certains cas, le sang épanché se transforme-t-il en pigments biliaires (Bard, Rank, etc.) qui, à leur tour, sont réduits en urobiline.

(1) Jahreshb. der Tierchemie I, p. 80 1871 et IV p. 209 1874.

(2) Ajello Centralbl. f. innere Méd. 15. 502.

Nous pouvons résumer les résultats obtenus dans le tableau suivant :

<i>Hémoglobine</i>	{	— Hématine	{	Hémochromogène	—	}	<i>Urobiline</i>	{	Pigment rouge brun	Pigment jaune
		— Hématoporphyrine		Hématoporphyrine	—					
		— Hématoïdines?		—	—					
		— Bilirubine.		Biliverdine	—					
				Bilicyanine						
				Biliprasine						
				Bilifuchsine						
				Cholétéline	—					

Le passage de l'un à l'autre se faisant directement ou par toute la série des intermédiaires.

Les rapports avec la méthémoglobine sont moins bien connus. En tout cas, il est possible de passer de l'hémoglobine à la méthémoglobine par des oxydations faibles ou au contraire par des corps avides d'oxygène, conditions réalisées dans le sang. On passe de l'urobiline à la méthémoglobine. Ce fait concorderait avec certaines constatations cliniques.

§ III. — RELATIONS AVEC LES PIGMENTS URINAIRES

L'urine normale ou pathologique possède une série de pigments plus ou moins bien définis dont l'étude a été du reste peu approfondie. La plupart des travaux sont anciens. Les méthodes employées pour les isoler sont par conséquent plus ou moins défectueuses, et telle matière décrite comme colorant normal, n'est qu'un mélange de corps non isolés.

Je ne ferai que mentionner leur date d'apparition. Proust, en 1800, isole une résine urinaire. Vauquelin (1811) sépare une matière rose qui teinte les dépôts urétiques et l'appelle acide rosacique. Simon de Berlin (1835-1838), décrit dans le *sang*, « l'Hœmaphein » et donne le nom d'uroérythrine au pigment rosacique que Fordos vient ensuite dénommer acide uroérythrique, et Golding Bord : purpurines. Heller, en 1845, décrit l'uroxanthine, qui, selon lui, se décompose en urrhodine et uroglaucine. Harley (1851), désigne la matière colorante normale (?) de l'urine sous le nom d'urohématine. En 1853, Thudichum étudie la matière colorante jaune de l'urine sous le nom d'urochrôme. Garrod décrit un pigment jaune. Plus tard, Giacosa signale un pigment rouge qui porte son nom. Rosin, l'uroroséine. Enfin, on signale d'autres colorants sous le nom d'indirubine, d'acide omicholique, omicholine, urorubine, uromélanine, uropitine, uroglaucine, etc.

En somme, on a appliqué la dénomination de matière colorante normale de l'urine à des composés divers, sans relation entre eux la plupart du temps, ce qui n'a pas empêché les traducteurs et les auteurs de manuels d'urologie, de les assimiler les uns les autres sans contrôle sévère.

Parmi ces corps, quelques-uns seulement nous intéressent : Ce sont l'hémaphéine, l'urochrome, l'urohématine, l'uroérythrine et le pigment jaune de Garrod. Ce sont eux qu'on confond le plus

souvent avec l'urobiline : Il est donc bon de reprendre leur étude et de voir à quoi ils correspondent en réalité.

Hémaphéine. — L'hémaphéine ou plutôt hæmaphéin (1) était « une matière brune provenant de la décomposition de l'hématine. Elle coexistait dans le sang avec l'hémoglobine ». Pour l'obtenir Simon desséchait le sang, l'épuisait par l'eau bouillante, l'éther, l'alcool aiguisé d'acide sulfurique. Cette liqueur, sursaturée par l'ammoniaque, est épuisée à sec. Ce résidu repris par l'alcool ammoniacal est évaporé de nouveau à sec. Le nouveau résidu est traité enfin par l'éther, puis par l'eau qui dissout l'hémaphéine. C'est une masse brune, soluble dans l'alcool froid, insoluble dans l'eau et l'éther, brûlant sans fondre et sans laisser de résidu. Les solutions alcooliques précipitent par les sels de plomb, cuivre, mercure, argent.

Sanson (2) obtint un produit analogue en traitant le sang successivement par l'alcool et par l'eau. On identifia (3) le corps obtenu à l'hémaphéine de Simon. Cet auteur lui-même crut qu'il n'y avait aucune différence entre le composé qui porte son nom et le colorant jaune normal trouvé dans le sang par Chevreul, Le Canu (4) et Sanson.

(1) Franz Simon, *Medicin. Chemik.* t. I, p. 328 et *Haudw. d. Chemie appl.* II. (2.) p. 157.

(2) Watts, *Dictionnary of chimie*, t. II p. 1.

(3) *Journal de Pharmacie*, Août 1835, page 420.

(4) Le Canu, thèse Paris 1837.

Voilà donc ce que c'était que l'hémaphéine : une matière amorphe isolée *du sang*. Sa composition chimique, ses réactions spectroscopiques, ses relations avec les autres pigments ne sont pas étudiées : Il suffit de considérer quel était le mode de préparation pour voir qu'on n'obtenait ainsi qu'un mélange de pigments sanguins que nous connaissons bien aujourd'hui.

Il a fallu la malheureuse phrase de Gübler pour transporter ce corps dans le domaine de l'urologie et asseoir une erreur qui durera longtemps encore.

L'UROCHROME.— L. W. Thudichum (1) publie en Angleterre, et enfin en France, de 1853 à 1888, une série de mémoires sur un corps qu'il nommait urochrôme et considérait comme pigment normal de l'urine.

Son procédé d'extraction mérite d'être rapporté. Il consistait primitivement (2) à additionner l'urine d'acétate de baryte, puis d'eau de baryte jusqu'à alcalinité. Après 24 heures de repos, filtration, puis addition d'acétate de plomb ammoniacal, tant qu'il se fait un précipité. Celui-ci, lavé, est additionné d'eau aiguisée d'acide sulfurique, puis on sature à froid de carbonate de baryte, et on filtre.

(1) L. W. Thudichum. The Hastings Prize, Essai 1853.

— id. Urochrôme the Colouring matter of urine, *Brit. med. Journ.* 1864 n° 201.

L. W. Thudichum. Chemische Untersuchung über die gallen pigment. *Journ. of pract Chem.* 1868 p. 169 et 257.

— id. Sur les alcaloïdes, principes immédiats de l'urine humaine *C. R. Ac. Sc.* 25 juin 1888.

— id. Bericht einiger Angaben die Gallenfarbstoffe betreffend 1885.

(2) Dictionnaire de Wurtz 1876.

Dans la liqueur filtrée, l'urochrôme est mis en liberté par Co^2 . On le précipite par l'acétate de mercure, puis on le met en liberté par l'acide sulfurique. On obtient ainsi des croûtes jaunes amorphes.

Plus tard, Thudichum modifie son procédé dans ce sens (1) : l'urine est acidifiée avec 5 % d'acide sulfurique hydraté, préalablement dilué avec 2 fois son volume d'eau, de sorte que 100 volumes donnent 115 volumes du mélange. Les alcaloïdes (terme dans lequel l'auteur englobe l'urochrôme) sont précipités par une dissolution concentrée d'acide phosphotungstique ou phosphomolybdique. Le précipité est décomposé par un mélange de baryte hydratée et de carbonate de baryum, à l'aide d'une chaleur douce sans jamais laisser au liquide un excès de l'hydrate alcalin. La solution filtrée, colorée en rouge, jaune foncé, contient tous les alcaloïdes dont il est ici question. Quand on ajoute à cette solution colorée une solution diluée de sesquichlorure de fer, il se produit un précipité volumineux qui contient la matière colorante combinée à l'oxyde de fer. Il faut chauffer le mélange, le filtrer pendant qu'il est chaud et laver le précipité aussi rapidement que possible. L'urochrôme peut être isolé de ce précipité par des procédés différents.

Schmitt (2), qui a préparé l'urochrôme par la pre-

(1) Ac. des Sciences, 25 juin 1888.

(2) Matières colorantes normales de l'urine, Thèse Paris, 1898.

mière des méthodes indiquées recommande d'opérer sous une couche de vaseline liquide pour éviter l'oxydation du produit par l'air. Cet auteur l'a encore obtenu par réduction de son dérivé, l'uromélanine, par l'hydrogène naissant.

Les propriétés chimiques et physiques de l'urochrome sont bien distinctes de celles de l'urobiline. Je les résume dans le tableau suivant.

UROBILINE DE JAFFÉ	UROCHROME DE THUDICHUM.
Poudre rouge foncé.	Poudre jaune.
Presque insoluble dans l'eau.	Soluble dans l'eau.
Moins soluble dans l'éther que dans l'alcool.	Plus soluble dans l'éther que dans l'alcool.
Précipité par le sulfate d'ammoniaque.	Ne précipite pas par le sulfate d'ammoniaque.
Réduit la liqueur de Fehling.	Ne réduit pas le Fehling.
Possède un spectre d'absorption caractérisé surtout par une bande principale de <i>b</i> à <i>F</i> .	Pas de spectre d'absorption ou simplement une bande étroite de <i>F</i> à <i>b</i> . (Thudichum).
Les solutions à l'air ne rougissent pas.	A l'air, s'oxyde en devenant rouge (uroérythrine ?).
Les solutions alcalines sont fluorescentes surtout en présence de $Zn\ Cl^2$	Pas de fluorescence.
Peut être obtenu à partir de la biliruline ou de l'hémoglobine.	« N'a aucune relation avec les colorants du sang ou de la bile (Thudichum) » ?
Ne donne pas d'acide omicholique.	Par oxydation donne divers produits: acide omicholique, uromélanine, uropattine, etc.

L'urobiline de Jaffé et l'urochrôme de Thudi-

chum, sont deux pigments bien distincts (1). Ces deux auteurs qui travaillaient simultanément en des pays différents, et avaient connaissance de leurs recherches réciproques, recherchèrent quelles étaient les relations des pigments qu'ils avaient isolés. Thudichum essaye en vain de reproduire l'urobiline en partant de l'urochrôme, et ce dernier à partir des pigments biliaires. C'est à cette occasion qu'il découvrit l'hydrobiliverdine, comme Maly avait trouvé l'hydrobilirubine, mais force lui fut de reconnaître que l'urochrôme était un alcaloïde auquel on ne peut assigner aucune origine particulière dans l'urine humaine (2).

Malgré cela, les deux corps sont le plus souvent confondus, non seulement dans les manuels d'analyse d'urines, qui ne font que se copier mutuellement en répétant soigneusement les erreurs des devanciers, mais encore dans les meilleurs de nos traités de Chimie biologique.

L'interprétation de l'Hémaphéisme de Gubler, l'identification de ce prétendu corps, l'hémaphéine (3) avec l'urochrôme ou l'urobiline semble en avoir été cause.

(1). Dans un ouvrage tout récent, M. Chassevant (1905) étudie l'urochrôme en deux lignes et dit : « L'urochrôme, matière colorante des urines normales, semble n'être que le chromogène de l'urobiline. » Impossible de souscrire à pareille affirmation, qui paraît hasardée à la légère. Une matière colorante n'est pas un chromogène ? (Précis de chimie physiologique. Alcan, 1905).

(2). CR. Ac. Sc. Juin 1888.

(3) A un certain moment, on considéra l'hémaphéine comme passant dans les urines pour leur communiquer la coloration normale (Voir par ex., Robin et Verdeil. Chimie anatomique.

R. Maly contribua de son côté à établir la confusion : Il crut, par suite d'une erreur de technique, pouvoir identifier l'urobiline des fièvres avec l'urochrôme : ce qu'il extrayait des urines, était non l'urochrôme, mais l'urobiline. Il lui était donc impossible d'établir une distinction entre les deux produits. En Angleterre, Lionel Beale (1) confond également ces deux composés.

Il nous semble donc nécessaire de refuser à l'urochrôme le nom d'urobiline ordinaire ou normale que lui donne par exemple le Professeur Gautier (2). L'urochrôme n'a aucune signification. L'urobiline, par contre, a une grande valeur séméiologique.

L'UROHÉMATINE DE HARLEY

En 1877, Hoppe Seyler écrivait déjà que ce pigment n'avait plus qu'un intérêt historique. Et, cependant, les cliniciens actuels continuent à attribuer à ce pigment, la légère coloration rose fleur de pêcher, qui accompagne l'anneau albumineux obtenu par l'acide nitrique, dans les urines pâles de la néphrite interstitielle. J'ai déjà eu l'occasion (3) de relever longuement cette erreur. Je ne ferai que la résumer ici.

G. Harley (4) désignait ainsi le principe qui

(1). De l'urine, 1863.

(2). Leçons de Chimie biologique.

(3). L. Lemaire. La réaction de l'urohématine. *Presse Médicale*, 8 octobre 1904.

(4). *Pharmaceutical journal* 1852, nov ; Wurzburg Verhandlung Chemie 1854. V. p. 1. *Journal. f. Pract. Chemie*. Bd LXIV. p. 264. De l'urine et ses altérations pathologiques. trad. Hahn 1875, p. 120.

communiqué à l'urine sa teinte particulière et qui est, de tous les éléments de ce liquide, le plus important pour le clinicien. Sa quantité excrétée donne à peu près la mesure de la destruction des globules sanguins... » Grandeur et Décadence !... A part A. Robin, qui signale son absence dans la fièvre typhoïde, personne ne signale plus ce principe si important que dans la néphrite interstitielle. C'est que l'auteur, pour l'obtenir, évaporait l'urine, enlevait les sels au fur et à mesure de leur cristallisation, traitait l'extrait obtenu par l'alcool qui dissolvait la matière colorante, la fixait sur la chaux éteinte, qu'il lavait à l'eau et à l'éther, puis par l'acide chlorhydrique qui enlevait la chaux : la matière colorante mise en liberté, puis purifiée par des traitements successifs par l'éther et le chloroforme, se présente sous forme d'une matière rouge incristallisable.

Que représentait-elle, sinon tous les pigments de l'urine, pigments alors inconnus, urobiline, urochrôme, pigment rouge brun, etc. ? S'il est quelque chose à quoi nous pouvons identifier cette urohématine, c'est l'hémaphéine de Simon qui possédait les mêmes propriétés, représentant le même mélange : en effet, dans l'exposé de Harley, nous retrouvons toutes les propriétés des pigments modifiés, et, en particulier, du plus abondant d'entre eux : l'urobiline.

Son produit, matière rouge incristallisable, soluble dans l'alcool et l'éther, dans l'urine fraîche,

insoluble dans l'eau mais soluble dans les alcools, se dissout encore dans les acides forts. De plus, dit-il, la coloration de l'urine n'est point en rapport avec la quantité d'urohématine qu'elle contient; pour en juger, il faut la mettre en liberté par l'acide azotique, il se développe alors une réaction rouge ou cramoisie suivant la proportion de matière colorante. » Aujourd'hui, nous disons tout simplement qu'il faut « oxyder le chromogène ».

Le procédé que donne l'auteur, n'est autre qu'une variante de la réaction indiquée plus tard par Grimbert, pour rechercher l'urobiline.

Les constatations cliniques correspondent exactement à ce que nous disons aujourd'hui de l'urobiline : les urines où il constate de l'urohématurie se rencontrent dans la diphtérie, la pneumonie, la chlorose, etc. Il avait reconnu, enfin, que la quantité d'urohématine était très minime dans les albuminuries gravidiques et le mal de Bright chronique : les cas se superposent donc exactement. Quand furent connus les pigments de Jaffé, etc., l'urohématine perdit du terrain à leur profit. Mais, par un hasard singulier, on continue à reconnaître son existence, précisément dans les cas où Harley en trouvait le moins : la néphrite interstitielle. C'est que là, l'élimination ne se fait pas, la réaction n'est pas nette, à peine des traces de pigments viennent-ils donner la coloration rose qui a frappé les cliniciens. Et cependant dans ce cas, il s'agit encore des pigments modifiés ainsi qu'on

peut se rendre compte par l'examen spectroscopique : M. Dehérein en diluant l'urine normale est arrivé à la même conclusion (1). La coloration rose de pêcher, indique donc simplement une élimination minime des pigments modifiés.

Si elle ne se rencontre pas dans la fièvre typhoïde (A. Robin), c'est que dans cette affection, hors le cas de néphrite concomitante, l'urine est très chargée en pigments, et sa coloration foncée, plus la coloration obtenue par l'acide nitrique donnent une teinte beaucoup plus sombre, réaction nette des pigments anormaux.

On objectera à ceci que l'urohématine, d'après Harley, contient du fer. Ceci ne gêne pas notre interprétation, car par son procédé l'auteur a précipité en bloc tous les pigments, y compris ceux dans la composition desquels entre ce métal (pigment de Giacosa, etc.)

Résumons nous : I. — L'urohématine de Harley comme l'hémaphéine de Simon ne représente qu'un mélange de pigments modifiés. L'une comme l'autre ont été démembrés et comme le disait Hoppe Seyler, n'ont plus aujourd'hui qu'un intérêt historique.

II. La réaction dite de l'urohématine dans la néphrite interstitielle indique tout simplement que le rein imperméable ne laisse passer qu'une quantité minime de pigments modifiés qui donnent ainsi

(1). Presse médicale. 15 juin. Valeur clinique de la réaction de l'urohématine.

une coloration rose pâle, au lieu de la couleur brun acajou, obtenue par l'acide nitrique dans les urines riches en pigments.

Urohématine de Mac Munn (1). — Mac Munn, plus tard, a donné le même nom à un pigment extrait des urines rouges des rhumatisants.

Pour éviter la confusion, il l'appella ensuite urohématoporphyrine, nom sous lequel nous le connaissions. Ce corps bien connu dérive du sang et se rencontre dans les déglobulisations intenses et rapides. Son spectre est caractéristique, il n'a rien de commun avec celui de l'urobiline. La confusion n'est donc pas possible entre eux. Il est donc préférable pour l'éviter tout à fait d'imiter cet auteur et de ne pas lui donner le nom d'urohématiné.

L'UROÉRYTHRINE

L'uroérythrine est moins souvent confondue avec l'urobiline. Ce pigment, trouvé par Heller, et qui doit son nom à Simon, s'en distingue par ses réactions spectrales et sa transformation possible par l'hydrogène naissant en un pigment jaune qui est probablement l'urochrôme. Son étude est à reprendre en entier. On peut donc se demander si elle est réellement préformée dans l'urine, et n'est pas due à des transformations d'autres pigments au cours de la préparation : le fait d'abandonner l'urine à l'air avec le 8/10 de

(1) Mac Munn. Urohématine Jahresbericht, f. thier chemie 1881, p. 214 ; 1884, p. 325.

son volume d'Ilel doit singulièrement modifier les matières colorantes. Aussi dans certains cas comme l'a fait remarquer Schmit, a-t-on dû lui attribuer ce qui ne se relevait que de l'urobiline : on est d'autant plus porté à le penser que Heller, Simon, etc., l'ayant décrite avant que cette dernière ne fut connue l'avaient précisément rencontrée chez des hépatiques rhumatisants et autres dont les urines sont riches en urobiline.

D'autres fois, elle a été confondue avec la SUBSTANCE DE ROSENBACH qu'on prépare d'ailleurs d'une façon analogue : c'est ainsi qu'on annonce que dans la fièvre typhoïde, il n'y a pas d'urohématine, mais beaucoup d'uroérythrine.

C'est avec l'uroroséine de Rosin, que la confusion est le plus souvent faite.

Neucki et Sieber, Zaradaski qui l'ont étudiée récemment, admettent qu'elle dériverait de l'oxydation et serait un des corps rentrant dans la composition du pigment rouge brun. D'après Thudichum, l'uroérythrine prend naissance aux dépens de l'urochrôme qui s'oxyde à l'air et devient en tout semblable à la matière qui se dépose avec les urates et les colore. Sa coexistence avec l'urobiline a été souvent notée : le fait s'explique facilement, car les urines riches en ce pigment sont riches en d'autres pigments et en urates qui se précipitent en les entraînant; quoi qu'il en soit, elles ne peuvent pas dériver de l'urobiline et sa valeur séméiologique est tout à fait secondaire.

PIGMENT ROUGE-BRUN

Ce corps isolé par Winter (1) ne semble pas un composé défini. Il pourrait encore être un mélange de pigments très voisins : « Toute la question du pigment rouge-brun, dit M. Chauffard, serait à reprendre (2) et nous ne sommes que bien peu fixés sur sa nature réelle, et sur les rapports qui l'unissent aux pigments si complexes de la bile. » Il prend naissance par action des acides forts sur l'urobiline (Winter). Si l'action est plus prolongée, on arrive à un pigment jaune. Tous les oxydants énergiques produisent le même effet. Quand on fait agir l'un d'entre eux sur la chromogène, celui-ci donne d'abord de l'urobiline, puis, si l'action se prolonge, du pigment rouge-brun : celui-ci finit, petit à petit, par se décolorer et il ne reste plus que du pigment jaune.

On n'a pas pu revenir du pigment rouge-brun à l'urobiline.

Telles sont les relations étroites qui les unissent : Il n'est pas étonnant de les voir si souvent coexister. Les urines dites hémaphériques les contiennent simultanément. Ce sont eux qui donnent avec l'acide nitrique la réaction de Gûbler.

(1) *Soc. Biol.*, 1888, etc.

(2) *Traité de pathologie générale. Séméiologie générale du foie*, p. 64.

PIGMENT JAUNE DE GARROD

Garrod en 1894 (1) a obtenu un pigment, distinct de l'urobiline et de l'urochrôme. D'après lui, c'est ce corps qui donnerait à l'urine sa coloration propre : il présente comme caractéristique une bande d'absorption à l'extrémité droite du spectre. Garrod ayant appelé cette matière pigment normal de l'urine, on en a conclu à son identité avec l'urochrôme.

Riva et Chiodera ont avancé que ce corps, quoique distinct de l'urobiline, aurait des relations étroites avec elle, et notamment connaîtraient la même origine.

Garrod, en traitant une solution alcoolique pure de son pigment jaune par l'aldéhyde aurait obtenu une substance offrant la bande d'absorption de l'urobiline. Il lui donna le nom d'urobiliniforme.

D'après lui, il est rationnel d'admettre que le pigment jaune dérive des matières colorantes du sang. SILVESTRINI (2) après CHIODERA en faisant agir sur les solutions d'urobiline du permanganate de potasse obtient le pigment jaune. Il a constaté de plus que les huiles et matières grasses sont capables de fixer une grande quantité de pigments

(1) Archibald Garrod. *Journal of physiology*, mars 1897, p. 190.

(2) Silvestrini, — Urobilinuria pigmento giallo e lipochrome. Acad. medico fisica fiorentina, 27 juin 1900.

biliaires, et croit trouver à partir de ces expériences l'origine du lipochrôme, les tissus adipeux transformant et fixant certains pigments.

Rappelons que dans la réaction de Gmelin, après avoir passé par tous les intermédiaires bilifuch-sine, biliprasine, bilicyanine, cholétéinile, on arrive à l'urobiline. Mais si on prolonge plus longtemps l'action de l'acide, la liqueur pâlit et il ne reste plus finalement qu'une matière jaune stable ; ayant traité de même par l'acide azotique certaine quantité de bile en juin 1904, et d'autres échantillons par du persulfate d'ammoniaque, j'ai obtenu comme fin de réaction, cette matière colorante jaune dans les deux cas. Elle peut être recueillie par le chloroforme. Toutes les réactions sont négatives. Au spectroscope elle ne donne qu'une faible absorption à la droite de F.

Avec le permanganate de potasse, la réaction est beaucoup plus rapide.

Au 3^e jour (bile de bœuf), il ne reste plus qu'une liqueur jaune absolument comparable comme aspect à de l'urine récemment émise.

Ces expériences sont à rapprocher de celles de Silvestrini.

Elles permettent de conclure que le pigment jaune dérive de l'urobiline, et qu'on peut facilement passer de l'un à l'autre.

Il est difficile de ne pas rapprocher ce corps jaune de l'urochrôme.

Tous deux ont des réactions négatives, leur

spectre est identique. Mais l'urochrôme donne des oxydations des dérivés que je n'ai pu obtenir avec le pigment jaune. Peut-être y parviendrait-on en se plaçant dans d'autres conditions et alors on pourra conclure à leur identité : l'urochrôme en ce cas apparaîtrait comme dernier terme de transformation des pigments biliaires dans l'organisme.

La matière colorante jaune du sang (sérum lutéine) que M. Gilbert a cru devoir appeler d'un nouveau nom : *sérochrôme* semble ne pas devoir être différenciée du pigment jaune de Garrod.

Ce corps est le dernier terme de la réduction des pigments biliaires ; c'est aussi le résultat final d'une destruction globulaire ainsi qu'on peut l'observer dans la transformation *in vitro* de l'hémoglobine (1).

Il nous apparaît donc comme un résidu : les tissus, pour se débarrasser des pigments biliaires ou sanguins les réduisent en urobiline et celle-ci à son tour sera éliminée ou transformée en matière jaune.

C'est ce qui nous explique la richesse en sérochrôme (Gilbert) du sérum des malades qui, à cause de leur imperméabilité rénale ne peuvent éliminer l'urobiline.

LES UROBILINES PATHOLOGIQUES OU FÉBRILES

Mac Munn (2) et Jolles (3) sont venus compliquer

(1) Milian. — *Trib. méd.*, 4 juin 1904.

(2) Mac Munn. On the origine of uro-hémato-porphyrin and of normal and pathologicial urobilin in the organism. *Journ. of Phys.* X, p. 75 (avec 6 planches).

(3) Jolles. — *Centralbl. f. innere Méd.* 48, 1895.

la question, en admettant l'existence de deux urobilines : l'une physiologique, l'autre pathologique. La première résultait d'une oxydation, la seconde dérivait des pigments biliaires par un processus de réduction.

Bien plus, il y aurait plusieurs de ces urobilines fébriles ou pathologiques. L'une serait très voisine de l'hémato-porphyrine ; une autre, se rencontrant plus fréquemment, serait la véritable urobiline anormale ; enfin, il y en aurait encore une troisième intermédiaire aux précédentes.

Quand on voit donner à l'urochrôme le nom d'urobiline ordinaire ou normale, à l'urobiline de Jaffé celui d'urobiline anormale ou pathologique, on constate combien il est difficile de s'y retrouver dans les différentes publications relatives à ce corps.

Mac Munn (1), pour soutenir sa théorie s'appuyait surtout sur l'analyse spectrale. Les planches qui accompagnent son travail sont les meilleures bases pour le discuter (2). Il suffit de les comparer aux spectres connus pour voir qu'ils se superposent exactement à ceux des pigments intermédiaires obtenus dans la réaction de Gmelin avant la transformation de la bilirubine en urobiline. Ces urobilines fébriles ou anormales représentent donc des transformations incomplètes de bilirubine ne

(1) Garrod et Hopkins. On Urobin. Journ. of Phys. XX. p. 112.

(2) Voir la reproduction d'un spectre d'urobiline fébrile dans Hénocque, t. II.

urobiline. Ils ne méritent donc pas ce dernier nom. Ces corps isolés ont reçu des dénominations particulières et n'ont rien de commun avec l'urobiline de Jaffé : naturellement dans ces urobilines pathologiques de Mac Munn il ne s'agit pas de produits purs, mais de mélanges plus ou moins complexes de ces pigments avec de l'urobiline vraie.

Tous les auteurs sont maintenant d'accord sur ce point.

Garrod et Hopkins admettent que les urobilines extraites des différentes sources, sont une même substance, les différences signalées tiennent aux impuretés. De plus, l'urobiline, étant instable, peut subir des modifications. Les pigments ainsi transformés n'ont plus les propriétés de l'urobiline, mais sont capables cependant d'être transformés à nouveau dans la forme typique.

Les recherches de Beck et de Sallet les ont menés aux mêmes résultats ; selon eux, les spectres obtenus par Mac Munn représentent de l'urobiline mélangée à d'autres pigments. Une purification mieux effectuée leur a fait voir que le corps obtenu était identique au pigment de Jaffé. Ransom au congrès de Londres, Riva, Hammarsten et Vitali ont partagé cet avis.

Nous en déduisons donc qu'un seul corps mérite le nom d'urobiline, c'est le pigment découvert et étudié par Jaffé.

Identité avec la stercobiline. — Vanlair et Masius (1)

(1) Centralbl. für med. Wissensch. 1871 n° 25.

en 1871 appelèrent stercobiline un pigment qu'ils avaient extrait des matières fécales, où il représentait le résultat de la transformation des pigments biliaires.

Il est facile de l'obtenir en traitant les fèces par de l'alcool additionné d'acide sulfurique dans la proportion de 17 d'alcool pour 3 d'acide, puis en agitant l'extrait avec le chloroforme qui déposera la matière colorante par évaporation.

Mac Munn (1), Méhu, l'ont encore extraite par les mêmes procédés qui leur servait à isoler l'urobiline de l'urine.

Le corps ainsi obtenu, présente les mêmes propriétés physiologiques que l'urobiline, la couleur des solutions est semblable, et le chlorure de zinc ammoniacal donne aussi une très belle fluorescence.

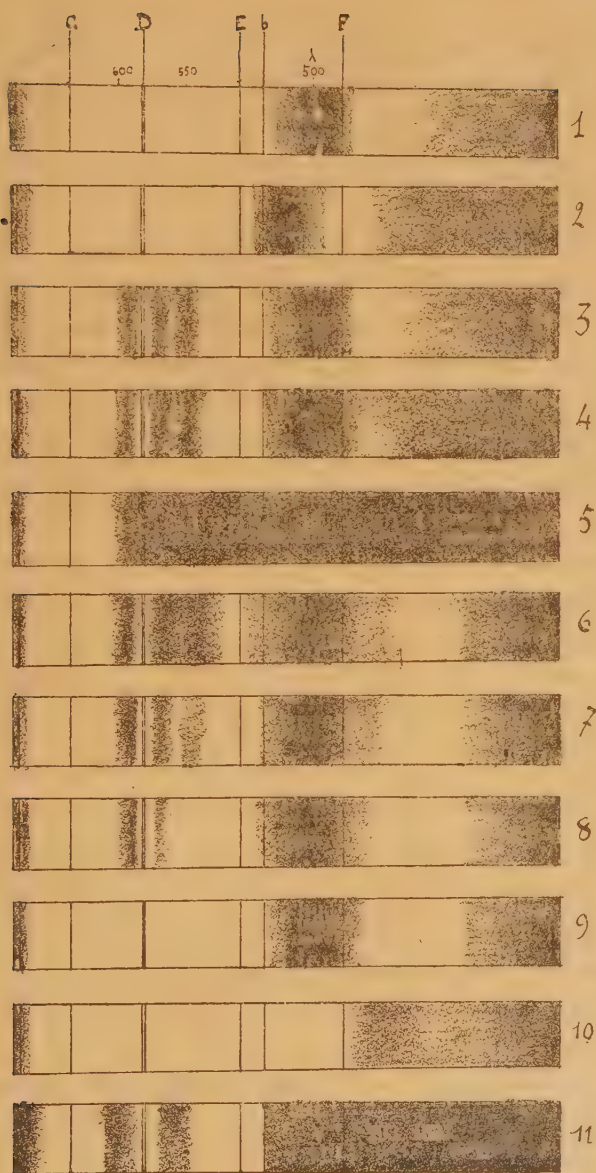
Aussi a-t-on identifié de suite la stercobiline avec l'urobiline. De là à créer la théorie de l'origine intestinale de ce dernier pigment, il n'y avait qu'un pas.

Cependant, l'examen des solutions de stercobiline, montrait au spectroscope des bandes d'absorption que ne possédait pas celles d'urobiline. M. le Professeur Gautier, dans ses leçons de chimie biologique, admet que la stercobiline pourrait être identique à l'urobiline pathologique qui colore les urines des fiévreux et qui semble être un

(1) Mac Munn. *Chinical. Chimestry of urine*. London 1889.
Disqué. *Zeitschrift. phys, Chemie II*. 259.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

1. **UROBILINE** pure en solution acide.
 2. Urobiline en solution ammoniacale.
 3. Une des **urobilines pathologiques**, d'après Mac Munn. On voit que ce spectre représente la superposition de l'urobiline et des pigments intermédiaires qu'on rencontre dans la réaction de Gmelin (spectre 7).
 4. **STERCOBILINE**. — Ce spectre pris dans Hénocque (Spectroscopie biologique) est identique au précédent, et permet d'adopter la même explication (voir le texte).
 - 5 à 10. **Spectres des différents pigments obtenus dans la réaction de Gmelin.**
 5. Spectre de la bilirubine en solution concentrée, toute la partie droite est absorbée. Dans les solutions faibles, la bande d'absorption moins large, s'étend jusqu'aux raies E et même F.
 6. Quand la liqueur est devenue bleue (bilicyanine), spectre à trois bandes principales, la bande entre DE ne tarde pas à se fractionner.
 7. Coloration violet-rouge (bilifuchsine, etc.). Il ne reste plus qu'une seule des deux bandes entre D E, bientôt la bande située à gauche de D, s'efface (8).
 9. Il ne reste plus que la bande B. F. caractéristique de l'urobiline (la liqueur tend alors vers le jaune. Cette bande pâlit à son tour.
 10. Résultat final. Liqueur jaune citron. Absorption à droite de F. Ce dernier spectre est identique à celui de l'urochrome, et de certains pigments jaunes.
- Ces stades s'observent beaucoup mieux, quand au lieu de faire agir l'acide azotique, on opère plus lentement avec du persulfate d'ammoniaque.
11. **Spectre de l'indican**. — Pour montrer que sa présence peut vicier les spectres de l'urobiline, par exemple dans la recherche de celle-ci, par le procédé de Grimberty.



pigment puisé dans l'intestin et passé dans les urines (p. 506). C'est, en effet, la conclusion à laquelle nous sommes amené. Nous venons de voir ce que sont ces urobilines pathologiques : des mélanges d'urobiline avec d'autres pigments incomplètement transformés.

Les recherches de Viglezio lui ont montré que les pigments biliaries déversés par le cholédoque dans le duodénum commençaient à se transformer en urobiline dans le second tiers de l'intestin grêle et que la transformation était complète au voisinage de la valvule iléo-cœcale : plus le passage des matières sera rapide dans l'intestin, moins la transformation sera complète : Les recherches de Jaffé, de Hopkins et Garrod (1), Méhu et plus récemment Giovanni Marini (2) leur ont montré qu'en ayant soin de purifier la stercobiline, on arrivait à un produit qui, ainsi débarrassé des autres pigments, donnait uniquement le spectre de l'urobiline.

La stercobiline pure est donc identique à l'urobiline. — On peut conserver par conséquent ce terme qui a l'avantage d'indiquer la provenance du pigment et ne peut produire de confusion car jusqu'ici heureusement aucun autre ne porte ce nom.

(1) Garrod et Hopkins. The Percentage Composit. of urobiline. *Journ. of Physio.* XXII. n° 6 98.

(2). Giovanni Marini. *Revista critica de chimica Médica* 1904, n° 2.

II^e PARTIE

ETUDE CLINIQUE

L'urobiline dans l'organisme sain et pathologique

CHAPITRE PREMIER

L'urobiline dans les liquides organiques

I. Urine. — Les opinions sont très partagées relativement à la présence de l'urobiline dans les urines d'individus normaux. On ne peut se baser sur les données courantes, provenant d'auteurs relativement anciens, qui confondaient les pigments entre eux, notamment le pigment de Jaffé avec l'urochrôme. Le terme d'urobiline normale donné à cette dernière, et d'urobiline anormale, employé pour le pigment de Jaffé, notamment dans les leçons du Professeur Gautier, n'a fait qu'accroître cette confusion.

La question a cependant son importance. Si l'urobiline est un pigment normal de l'urine, quelle valeur peut-on lui accorder, au point de vue sémiologique? Voyons quelles sont les différents avis sur ce point.

D'après Jaffé et Disqué, elle ne se rencontrerait qu'exceptionnellement dans l'urine normale, mais

on y trouve son chromogène (urobiline réduite de Disqué) ne donnant aucune raie spectrale. Cette substance par oxydation se transforme en urobiline. Celle-ci ne se trouve à l'état libre que dans les urines pathologiques.

D'autres auteurs comme Riva, Nencki et Sieber, Mayet, Hayem, admettent que l'urine normale contient rarement une proportion d'urobiline suffisante pour donner un spectre, mais que ce corps peut également s'y rencontrer.

Disqué, Vierordt, Esolf, Hoppe-Seyler, nient, dans les urines normales, la présence d'urobiline, mais reconnaissent qu'elles peuvent contenir du chromogène. S'il y a du chromogène, celui-ci à l'air et la lumière, doit donner au moins en partie de l'urobiline: on peut trouver dans ce fait une explication des divergences. Car d'autres auteurs, à l'opposé des premiers, admettent l'existence constante du pigment dans le produit de la sécrétion rénale de l'homme sain: Hugounenq (1) enseigne que l'urine des 24 heures, contient environ 0,10 d'urobiline. Hoppe-Seyler (2) opérant par pesées, en aurait trouvé jusqu'à 0,57, dans le même temps. Viglezio, constate qu'elle varie chez l'homme sain de 0,06 à 0,60, Gerhardt, de 0 à 0,20 environ. On ne peut

(1). Chimie physiologique, p. 466.

(2). Cet auteur a varié d'opinions. Dans la 4^{me} édition de son traité de Chimie physiologique, traduction Schlagdenhaufen, il admet que l'urobiline n'existe pas dans l'urine normale, mais qu'on y trouve son chromogène.

considérer ces chiffres, que comme approximatifs. Les résultats obtenus dans les analyses, étaient essentiellement variables, selon les méthodes employées, les causes d'erreur étant très grandes. Pour Gautrelet, (1) l'urobiline entre à l'état normal dans la proportion de 0, 01 par kilogr. de poids corporel net, ce qui constitue 0,41 par litre d'urine physiologique, ou encore 1 % du chiffre total des matériaux fixes urinaires : ces rapports obtenus à l'aide d'une méthode tout à fait défectueuse, par un pharmacien dépourvu de toute connaissance médicale, ainsi que le prouvent ses trop nombreuses publications, doivent être considérés comme tout à fait fantaisistes.

A l'opposé des opinions précédentes, Saillet (1897) soutient que le pigment n'existe pas dans l'urine normale. En examinant ce liquide recueilli à l'abri de la lumière, et soustrait à l'action oxydante de l'air, cet auteur n'a jamais trouvé que du chromogène : celui-ci très rapidement se colore et devient urobiline.

Engel et Kiener soutiennent également, avec Mya, Patella, Quincke, Tissier, que l'urine normale ne contient pas d'urobiline. M. le Professeur Gilbert s'est rangé à l'avis de Saillet, et soutient avec lui, que, malgré les avis très différents sur ce point, l'urobiline n'existe pas dans l'urine normale.

(1). Urines, sédiments et calculs, 1889, p. 89.

Il est donc admis par presque tous les auteurs, que l'urine d'individus sains ne contient pas d'urobiline: quand on les examine après un certain temps, l'oxydation du chromogène donne le spectre caractéristique. Là on doit trouver l'explication de toutes les divergences.

Cependant chez les individus sains, en particulier en été quand les urines sont rares et concentrées, il m'est arrivé de trouver de l'urobiline aussitôt après la miction: une opinion absolue n'est pas de mise. Il ne s'agit, il est vrai, que de très petites quantités de pigment qui ne doivent pas entrer en ligne de compte. On ne peut pas dire qu'il y ait urobilinurie.

Considérons donc la présence du pigment dans l'urine comme pathologique. Ce n'est pas lui qui communique à ce liquide sa coloration habituelle, encore moins qui intervient pour lui donner en partie sa réaction acide normale comme le voudrait Gautrelet.

Caractères des urines urobiliniques. — Les urines pauvres en urobiline, quand elles sont acides, ne présentent aucun aspect particulier. Dès qu'elles deviennent alcalines, elles acquièrent des reflets verdâtres. Les urines riches en pigment, sont hautes en couleur et ressemblent à de la bière forte. Elles ont toujours en ce cas une réaction acide. Sur le linge, elles laissent des taches couleur saumon (Gubler). Parfois leur coloration est plus foncée encore: elle peut aller jusqu'au rouge

acajou. Ce sont les urines « hémaphéiques » donnant avec l'acide nitrique la teinte violet sombre. Parfois elles sont assez foncées pour faire croire à la présence de pigments biliaires vrais. En ce cas, outre l'urobiline, il y a d'autres pigments, en particulier le pigment rouge brun.

B. Sang. — Dans le sang normal, on ne doit pas trouver d'urobiline. Il en est tout autrement dans le sang pathologique. Bien avant la découverte de Jaffé, l'existence de matières colorantes jaunes *différentes de la bile* avait été signalée dans le sérum de malades atteints en particulier d'affections hépatiques.

C'est ainsi que Deyeux (1) a indiqué la présence d'une matière jaune orangé dans le sérum d'un utérique. Il la regarde comme une altération de principe du sang; du moins il s'est assuré qu'elle n'avait aucune des propriétés de la matière colorante de la bile. Le sang ne contenait pas de matière verte. Lassaigue (2) fait les mêmes constatations. Le Canu (1837) (3) cite l'observation de Collard de Martigny qui a trouvé dans le sang d'une femme morte ictérique et présentant un abcès du foie, une matière colorante jaune qu'il

(1) Deyeux. — Considérations sur le sang des ictériques. Thèse an XII p. 3.

(2) Lassaigue. — Etude chimique du sang dans l'ictère et considérations sur cette liqueur.

— *Journal de chimie médicale*, 1825, t. I, cahier 6, p. 226.

(3) Le Canu. — Thèse, Paris 1837. Du Sang.

caractérisé par sa solidité, sa couleur, son manque d'odeur, son insolubilité dans l'eau, sa grande solubilité dans l'eau de potasse dont les acides la précipitent, etc... (Ce sont là des caractères que nous reconnaissons à l'urobiline):

J'ai tenu à faire ces quelques citations qu'il serait possible de multiplier, seulement pour montrer que nos ancêtres avaient, en dehors de tout système et idées préconçues, constaté dans le sang d'ictériques la présence d'un pigment qui n'était pas de la bile, et que nous pouvons croire, avec quelque raison, être de l'urobiline. Nous n'en avons pas de preuve certaine, mais ce diagnostic rétrospectif d'ictère « hémaphéique » que nous posons nous paraît tout aussi scientifique que le fait d'admettre l'existence de bilirubine dans le sérum de Napoléon I^{er} (1). Depuis l'introduction du spectroscope en hématologie par le Dr Hayem, Tissier, Hénocque, etc., on a nettement constaté dans bon nombre d'affections hépatiques et autres, la présence d'urobiline dans le sérum. Le Dr Hayem qui, systématiquement, pratique l'examen du sang et des urines, a été jusqu'à dire « L'urobiline se voit plus fréquemment encore dans le sérum que dans l'urine (2); Elle y acquiert une tension beaucoup plus forte car dans une couche d'urine

(1) Gilbert et Lereboullet. La Cholémie familiale. *Semaine médicale*, 24 juillet 1901.

(2) Leçons sur le Sang, 1900, p. 94.

« de même épaisseur la raie n'est pas visible alors
« qu'elle est nette dans le sérum ».

Cette constatation est très précieuse. Et cependant certains auteurs ont méconnu récemment l'existence de ce pigment dans le sang, et ont soutenu sa formation dans le parenchyme rénal. Pour admettre une pareille théorie, il faudrait refuser d'admettre les observations consciencieuses faites jusqu'ici et nier jusqu'à l'évidence puisqu'il est facile de le constater. Les auteurs de la théorie rénale, admettent d'ailleurs que l'urobilinémie peut se rencontrer. Nous croyons qu'elle est beaucoup plus fréquente qu'ils ne le disent et nous admettons comme suffisamment démontrée, pour l'avoir constatée nous-même, la présence d'urobiline dans les sérums pathologiques.

Maly ayant déclaré trouver de l'urobiline dans le sérum, Hoppe Seyler (1) objecte qu'il s'agit peut-être de lutéine. L'examen spectroscopique lève tous les doutes, le spectre de l'urobiline étant caractéristique et bien différent de celui de la lutéine qui ne donne qu'un léger obscurcissement à droite de F. C'est avec les pigments biliaires vrais que la confusion peut-être faite, et elle l'a été certainement, ainsi que le fait remarquer Zoja (2). Dans nombre de cas d'ictères acholuriques, où on a cru trouver de la bilirubine, dans le sérum il ne s'a-

(1) Hoppe Seyler, chim. appliq. Traduc. Schagdenhausen 1877.

(2) Zoja Rend conte de l.r. st Colomb. d. sc. e. lett. Vol XXXVII 1904.

git que de lutéine. Aussi l'existence de cette cholémie est-elle sujette à caution.

Notons enfin que pour certains auteurs, l'urobiline n'existe dans le sérum qu'à l'état de chromogène. Celui-ci, à l'air, s'oxyderait. Le fait est possible mais non prouvé.

III. **Bile.** — La présence de l'urobiline dans la bile, quoique souvent niée, a été constatée maintes fois. Maly l'avait d'abord signalée dans la bile fraîche à côté de la biliverdine. MM. Hayem et Winter l'ont trouvée, ce dernier, dans tous les échantillons examinés. Tissier a montré la richesse en urobiline de certaines biles. Létienne (2) dit ne l'avoir trouvée manifestement que deux fois sur 44 cas. Roger admet son existence dans la bile; sur six cas où je l'ai recherchée dans la vésicule biliaire d'enfants morts de dyphthérie, l'urobiline existait six fois.

Thudichum et Riva considèrent encore son existence comme constante dans la bile humaine.

Néanmoins, Quincke, Engel et Kilner, Mya, Patella et les auteurs soutenant l'origine rénale du pigment, contestent cette réalité.

On le retrouve dans la vésicule biliaire de cadavres, le fait est incontestable, mais, disent-ils, c'est le fait d'une putréfaction. Berek a montré que les bactéries transforment la bilirubine en urobiline; d'autre part, dans un cas de Vitali, chez un homme

(1) Winter. Recherche de l'urobiline dans la bile, *soc. biol.* 1889.

(2) De la bile à l'état pathologique, *Th. Paris* 1891.

atteint de fistule biliaire opératoire, il y avait beaucoup d'urobiline dans le liquide sécrété, mais l'examen bactériologique montrait l'existence de colibacille et de bacilles pyocyaniques. Ces arguments ont de la valeur, mais on peut leur opposer les constatations de Nencki et Sieber, d'autres observations de Vitali et de Hammarsten. Ce dernier (1) a trouvé nettement de l'urobiline dans la bile d'un supplicié. Il n'y avait donc pas ici à incriminer la putréfaction. Nencki et Sieber l'ont trouvée dans la bile d'animaux divers, Hayem et Winter, dans celle du bœuf, Vitali dans celle du chien.

Nous avons donc des raisons suffisantes pour admettre l'existence de l'urobiline dans la bile.

Liquide Céphalo-Rachidien. — Le liquide céphalo-rachidien après des hémorragies ou chez des ictériques, peut contenir de l'urobiline ainsi qu'il résulte des constatations de Bard, Froin, Milian, etc., sur lesquelles nous reviendrons. Elle répond donc ici à une transformation directe, soit de l'hémoglobine, soit de la bilirubine épanchée.

Matières fécales. — La coloration normale des fèces est due à la présence de l'urobiline qui dérive ici directement de la transformation des pigments biliaires dans le tube digestif : Elle a reçu le nom particulier de stercobiline (Vanlair et Masius). Nous n'avons pas à revenir sur ce point déjà

(1) Contribution à l'étude de la bile humaine *Jahrb. f. Thierchemie* VIII, p. 263.

étudié. A propos de la théorie de l'origine intestinale, nous verrons que la transformation, nulle dans le premier tiers de l'intestin grêle, commence à s'effectuer dans la partie moyenne, se termine à la fin de l'iléon si bien que le gros intestin ne contient plus de pigments biliaires, mais de l'urobiline plus ou moins pure.

Dans les cas où il se fait de la rétention biliaire (ictère), les selles sont décolorées et on n'y trouve pas d'urobiline.

Chez le fœtus, le méconium contient de la bile non transformée. Est-ce parce que l'intestin ne sécrète pas de sucs digestifs, est-ce comme le veulent les allemands parce qu'il ne contient pas de microbes ? La réponse n'est pas facile.

Lait. — La recherche de l'urobiline n'a pas été effectuée, à notre connaissance, dans le lait de femme. Desmoulière et Gautrelet (1) prétendent que leurs recherches permettent d'identifier le pigment jaune du lait de vache avec l'urobiline : c'est un point qui ne peut être admis sans réserves, les procédés employés par Gautrelet étant défectueux.

Addendum. — Urobiline chez les animaux.

La bile des animaux domestiques (bœuf, chien) en contient. Il existe aussi dans l'urine, les excréments et le placenta de la chienne (2) et de la

(1) *Soc. Biol.*, 16 mai 1903. Présence constante de l'urobiline dans le lait de vache normale

(2) Beaunis. *Physiologie* 1888.

chatte; mais manquerait dans l'urine de cheval.

Maly a constaté sa présence dans le sérum de bœuf.

Dor (1) a récemment attiré l'attention sur l'urobiline des gastéropodes, substance très voisine, dit-il, de l'urobiline humaine, pouvant se transformer plus facilement que celle-ci à la biliverdine, bilirubine, séro-chrome, et une série de pigments rouges et bruns qui rappellent presque tous les pigments connus. On peut transformer directement les pigments de la bile de gastéropodes en urobiline par l'eau oxygénée et l'alcool; mais la façon la plus simple de se la procurer est de l'extraire par l'eau bouillante de limaces rouges, dont le pigment ne serait qu'un carbonate d'urobiline qu'on peut obtenir cristallisé.

CHAPITRE II

VARIATIONS DE L'UROBILINE DANS LES ETATS PHYSIOLOGIQUES

I. Influence de la digestion. — D'après Grimm (2) dans l'état de jeûne, la production d'urobiline est très peu élevée. Dans les deux heures qui suivent le repas elle augmente notablement.

(1) Dor. L'urobiline des Gastéropodes. *Soc. Biol.* 1902, p. 54.

(2) Grimm. — *Virchow's Archiv.* Bd. CXXXVI, p. 246.

Von Noorden Berlin. *Klin. Wochensch.* 1892, p. 622.

La durée de cette élimination n'excède pas une heure (Morfaux). La production est plus faible la nuit que le jour. (Il ne s'agit ici que de l'homme sain. L'examen a été pratiqué sur les urines après oxydation du chromogène.)

D'après Fr. Müller et Gehhardt (1) la production d'urobiline varie selon le régime. C'est ainsi que chez un homme sain, on trouve :

après une alim. mixte, des traces à.	20.3	millig.	<i>pro die</i>
après un jeûne prolongé.....	9.3	—	—
après un régime lacté.....	20.1	—	—
après un régime carné.....	21.6	—	—

Hoppe Seyler a constaté également l'augmentation d'urobiline après l'ingestion de viandes et l'attribua à la transformation dans le tube digestif de l'hémoglobine ainsi introduite en urobiline.

A la suite de MM. Achard et Weil, Morfaux explique cette augmentation momentanée de l'urobiline après le repas à un surmenage hépatique : ces auteurs pratiquant l'épreuve de la glycosurie alimentaire, ont constaté en effet que le maximum d'intensité de l'urobilinurie, correspond fréquemment au maximum d'élimination du glycose.

Il est possible, par la théorie intestinale, de l'expliquer tout aussi facilement. Il faut faire intervenir aussi l'influence de la qualité et de la quantité des aliments ingérés.

(1) Gerhardt. — Zeitschrift f. Klin. Méd., Bd, XXXII, p. 303.

§ II. Influence du surmenage

D'après Morfaux l'urobilinurie se constaterait fréquemment chez les individus surmenés. Il arrive souvent de voir des malades présenter une urobilinurie marquée à leur entrée à l'hôpital, puis, sous l'influence du repos, elle diminue. Au 3^e jour, il n'y a plus que du chromogène ; à la fin du 7^e, il n'y a plus trace de pigment dans l'urine.

Le surmenage physique, les courses prolongées donnent lieu à une urobilinurie passagère. On peut invoquer ici comme pathogénie, une déglobulisation rapide, et un surmenage hépatique.

Nous adoptons cette explication à condition toutefois de spécifier ce que veut dire surmenage hépatique (voir Pathogénie).

CHAPITRE III.

L'UROBILINE DANS LES MALADIES

Il est impossible de dresser, à l'heure actuelle, le bilan de l'urobiline dans les différentes affections : bien rares en effet, sont les auteurs qui pratiquent sa recherche, ainsi qu'il est facile de s'en rendre compte en parcourant les observations publiées au hasard de la littérature médicale. Ce n'est guère que dans quelques monographies qu'on voit cette investigation mentionnée, aussi

l'exposé qui va suivre, sera nécessairement incomplet.

I. — En tête, il nous faut mentionner les *maladies du Foie*.

Depuis que le Professeur Hayem a défini l'urobiline « pigment du foie malade, » l'attention a été attirée sur ce point, et les affections hépatiques sont à peu près les seules où l'urobiline a été étudiée par des cliniciens. Ajoutons cependant, que, dans bien des observations, on voit mentionner les caractères des urines urobilinales, mais l'examen n'est pas pratiqué sur ce point particulier.

1° **Cirrhoses.** — Dans les cirrhoses, l'urobilinurie est constante, et son intensité marche de pair avec les lésions de la cellule hépatique.

Le cirrhose atrophique de Laënnec, est le prototype des maladies urobilignes. Dans l'urine, même au début de l'affection, on en trouve de grandes quantités : d'après les dosages de Gerhardt, alors qu'un adulte normal émet par 24 heures des traces à 50 milligrammes d'urobiline, un cirrhotique en élimine 426 à 440 milligrammes. Les chiffres donnés par Viglezio, sont de 182, 406, 170 milligrammes par 24 heures. En somme, l'intensité de l'urobilinurie semble donner la mesure de la lésion de la cellule hépatique.

C'est là un des principaux arguments des partisans de la théorie hépatique de l'urobiline.

Le liquide de l'ascite, contient aussi du pigment

(Chauffard (1), Gilbert et Surmont (2) Léopold Lévi, etc). Quincke dans un cas de cirrhose avec ictère, a trouvé de l'urobiline dans le liquide ne ascitique du cadavre, mais il se demande s'il s'agit pas d'une transsudation de l'urobiline à travers les parois de l'intestin. Il est impossible de faire une loi de sa présence dans le liquide ascitique, vu le petit nombre de fois où cette recherche a été exécutée, en tout cas, dans sept cas que j'ai ponctionnés, sept fois j'ai trouvé le pigment.

« *Le sérum sanguin* présente chez les cirrhotiques, une coloration plus ou moins marquée, due à la présence de pigments biliaires, modifiés ou éteignant la partie droite du spectre. Il contient de l'urobiline » dit le traité de Médecine, et cette phrase est particulièrement suggestive, étant donné le signataire de l'article. Tissier, l'a constaté également (1899). Quand il y a acholie pigmentaire, d'après ce dernier auteur, la bile ne contient plus que des traces douteuses d'urobiline. En résumé, dans la cirrhose de Laënnec, l'urobiline se rencontre dans l'urine, le sérum, le liquide ascitique et la bile.

Cirrroses biliaires. — Les cirrroses hypertrophiques biliaires, « qui laissent les cellules hépatiques intactes, ne produisent pas l'urobilinurie » (Mayet).

D'après P. Lereboullet, « elle est le plus souvent absente

(1). Traité de Médecine.

(2). Traité de Médecine.

de l'urine, parfois, pourtant, on la constate avec persistance (cas de Chauffard). Le chromogène peut être également rencontré. Il semble d'ailleurs qu'il y ait des cas où l'urobiline puisse exister d'une manière permanente à l'exclusion des pigments vrais : la fréquence et l'abondance des pigments modifiés, nous font admettre que s'il y a hyperbiligénie, il y a aussi parabiligénie, dans nombre de cas, la rétention biliaire des fibres, peut amener un certain degré de perturbation de la cellule hépatique. *Dans le sérum, l'urobiline existe, mais elle est rare ».*

Affections chroniques du foie. — Dans d'autres hépatites chroniques, l'urobilinurie est souvent signalée : Dans la cirrhose Hutinel-Sabourin, l'urobilinurie est très marquée (Tissier). Elle existe aussi dans les cirrhoses cardio-tuberculeuses. Letulle la signale dans un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire. Dans le foie cardiaque, d'après Gilbert et Surmont, l'urobilinurie est constatée même dans le cas où le malade ne présente aucune coloration des téguments. Tissier partage cet avis. Dans la maladie de Banti, surtout à la dernière période, les urines sont très chargées d'urobiline.

Ictère grave. — L'ictère grave, les infections aiguës du foie causent de l'urobilinurie. Même à la période terminale, quand la cellule hépatique est lésée au point de ne plus pouvoir fabriquer des pigments vrais, on trouve de l'urobilinurie (Vierordt, L. Lévi, Viglezio, etc.).

Deyeux (*Thèse Paris*, an XII) avait déjà signalé le fait du remplacement des matières colorantes de la

bile par un produit jaune ne possédant pas leurs propriétés.

Abcès du foie. — L'urobilinurie est la règle. Dans des cas de foie infectieux, simulant l'abcès hépatique, Remlinger cite des cas de Bozzolo de Turin où elle fut signalée.

Dans la stéatose hépatique, dans l'ictère grave appendiculaire, on la rencontre encore (Ménétrier et Aubertin (1) etc.

Cancer. — Dans le cancer elle est notée surtout dans les cas de cancer secondaire. Par contre, dans le cancer des voies biliaires, elle est peu abondante, ce qui pourrait servir au diagnostic.

Contusions. — Les contusions du foie sont suivies d'urobilinurie. Laval (2) d'après deux cas, terminés par la mort, conclut que l'urobilinurie est un bon signe de lésion mécanique du foie, et que son intensité est en rapport avec la gravité de la lésion hépatique.

Hayem, pense toutefois qu'il est impossible de savoir exactement la cause productrice de l'urobiline : altération du foie, trouble de nutrition des cellules ou épanchement du sang dans le foie.

On doit en rapprocher les expériences de Poncet (3) sur l'ictère grave traumatique, qui sont susceptibles de la même interprétation. La compression du foie par de volumineuses tumeurs

(1) *Soc. méd des Hôp.* 30 oct. 1903.

(2) Hayem. *Rapport à l'Académie de médecine*, février 1897.

(3) De l'ictère grave traumatique, thèse agrég. 1874.

abdominales, donne de l'urobilinurie. La levée de l'obstacle le fait cesser dès le lendemain de l'opération (Voir plus loin).

Ictères. — La question de l'urobilinurie dans les ictères est complexe.

1° *Ictères biliphériques.* — Bien des points restent très ignorés, dit M. Chauffard (1) dans la physiologie pathologique des ictères, surtout au point de vue chimique. Que devient, dans les ictères par rétention, la circulation de la bile?

Le tableau suivant dressé par cet auteur d'après les classifications voisines de Hayem et de Tissier et celle de Quincke (2), résume l'état de nos connaissances sur la chimie physiologique des ictères.

Peau	Sérum	Urines	Fèces
1° Léger subictère	Pas de pigment biliaire.	Pas de pigment biliaire. Peu ou pas d'urobiline.	Coloration normale.
2° Subictère.	Pigment biliaire Urobiline.	Pas de pigment biliaire. Urobiline.	Coloration normale.
3° Ictère.	Pigment biliaire Urobiline.	Pigment biliaire Urobiline.	Légèrement décolorées.
4° Ictère foncé.	Pigment biliaire avec ou sans urobiline.	Pigment biliaire avec ou sans urobiline.	Décolorées.

Il faut ajouter (Chauffard) que chez un même malade on peut, suivant les moments où se fait la recherche, obtenir des résultats différents. Ainsi dans l'ictère chronique infectieux splénomégalique

(1) *Pathologie générale de Bouchard*, tome V. Séméiologie du foie.

(2) Quincke et Hoppe Seyler. *Die Krankheiten der Leber* Wien 1899.

de Hayem, au moment des poussées aiguës, l'urine et le sérum donnent la réaction de Gmelin ; pendant les périodes de rémission, les urines restent urobiliques mais dépourvues de pigments biliaires alors que dans le sérum la réaction de Gmelin persiste plus ou moins intense mais toujours nette. »

Dans les ictères chroniques dyspeptiques de Hayem, de Legendre, dans l'ictère dit acholurique de Gilbert, dans certains ictères chroniques splénomégaliqes décrits par Lévy, les urines sont chargées d'urobiline, le sérum contient des pigments biliaires.

Ces faits seront longuement discutés à propos de l'origine de l'urobiline.

Ictères hémaphéiques. Les ictères à pigments modifiés, dénommés par habitude, ictères hémaphéiques, et que Gerhardt avait cru pouvoir dénommer *Ictères urobiliques* (1878), ont donné lieu récemment à de nombreuses discussions qui ne sont pas venues mettre beaucoup de clarté dans la question.

Nous savons que depuis longtemps (Deyeux, thèse an XII ; Lassagne, 1825 ; Colard de Martigny, Le Canu, 1837, etc.) on a reconnu dans le sang de certains ictériques, des matières ne possédant pas les réactions de la bile, et que Gubler, en 1857, après avoir fait la même constatation, attribua l'ictère et la coloration des urines à ce pigment hypothétique, l'hémaphéine, décrit par le Fr. Simon, en 1838. Comme caractéristique, les urines donnent, dans ces cas, non pas la réaction de Gmelin avec l'acide nitrique, mais une teinte brune acajou dite réaction de Gubler. Elle

est due aux pigments biliaires modifiés parmi l'urobiline et le pigment rouge brun. De l'hémaphéine il ne doit plus être question. Quelle est la part due à l'urobiline dans cet ictère ?

Tous les auteurs, sans distinction, reconnaissent que ce pigment existe en grande quantité dans l'urine alors qu'elle ne contient pas de pigments biliaires. Il était rationnel d'admettre que ce pigment causait la coloration des tissus : de là la théorie de l'ictère urobilique qui fut combattue par Hayem et Quincke. Ils montrèrent que dans ces cas l'examen spectroscopique de la peau ne montrait pas d'urobiline, tandis que le sérum était riche en bilirubine, qu'enfin on pouvait observer des urobilinuries sans ictère. D'autre part, l'urobiline est dépourvue du pouvoir tinctorial. Aussi le P^r Hayem, tout en admettant l'urobilinurie, soutient-il que l'ictère hémaphéique est polypigmentaire, c'est-à-dire dû à l'association de pigments biliaires vrais et modifiés : cette théorie est des plus satisfaisantes ; il est difficile de trouver des cas en opposition avec ces constatations méthodiquement pratiquées.

Aussi n'est-ce pas sans étonnement qu'on a pu voir le D^r Gilbert (1) soutenir récemment des idées tout à fait opposées. L'ictère hémaphéique, dit-il, est constitué par un ictère fruste avec pigments biliaires dans le sérum, et par des modifications importantes des urines, qui, fortement teintées, couleur

(1) L'ictère hémaphéique. Gilbert et Herscher. *Presse médicale*, 27 déc. 1902. Druault-Aubin. Thèse Paris, 1903.

bière forte, effaçant la partie droite du spectre, prenant par action de l'acide nitrique une nuance acajou, renferment habituellement de l'urobiline, en plus au moins grande quantité, le plus souvent des pigments biliaires vrais. L'ictère hémaphéique est donc dû à une *cholémie* légère accompagnée d'une oligurie marquée. Il nous faut faire remarquer que M. Gilbert n'a pas toujours été du même avis. En 1899, à propos d'un cas de cirrhose hypertrophique alcoolique, (1) il soutenait contre M. le Professeur Hayem, que l'ictère était dû à la présence dans le sérum de pigments biliaires anormaux. M. Hayem s'étant élevé contre cette affirmation, MM. Gilbert et Castaigne soutiennent la réalité du pouvoir tinctorial des pigments anormaux, et prétendent que leur observation *sans réaction de Gmelin dans le sérum*, n'est nullement en contradiction avec l'opinion classique. Dans une troisième communication, considérant que la réaction de Gmelin peut être masquée dans des cas où il y a certainement de la bilirubine, ils recherchent ce pigment « par la réaction de Salkowski, parce que, disent-ils, d'après Dastre, c'est le procédé le plus sensible. » Et en appliquant cette méthode ils constatent que sur 12 cas d'ictère hémaphéique chez des pneumoniques, deux fois seulement, il y a du pigment vrai dans le sang, le sérum des dix autres donnant constamment une réaction négative. » Aussi les auteurs croient-ils

(1) Gilbert et Castaigne. Soc. Biol., 15 avril, 29 avril, 29 juillet 1899.

pouvoir affirmer que dans la pneumonie notamment l'ictère hémaphéique est le plus souvent dû à des pigments anormaux.

Ce qui était vrai en 1899, ne l'est plus en 1902 : (1)
« D'une étude poursuivie avec Castaigne, nous avons conclu en nous fondant sur la méthode de Salkowski, que la présence des pigments biliaires normaux n'y était pas habituelle. Nos recherches plus récentes, basées sur l'emploi de la méthode de Gmelin, et sur la notion des résultats fournis dans les cholémies légères, nous ont amené à d'autres conclusions » (Gilbert). — La cholémie familiale n'était pas encore née en 1889. — Ajoutons que de l'aveu même de M. Gilbert, la réaction de Gmelin peut être soumise à plusieurs causes d'erreur, et que celle de Salkowski est, par contre, le procédé le plus sensible. Il est donc bien étonnant qu'alors que le Salkowski ne donnait rien en 1899, on obtienne en 1902, des résultats positifs avec la réaction de Gmelin ! Ces remarques faites, discutons la nouvelle théorie. Elle a contre elle toutes les constatations antérieures, de la présence des pigments modifiés dans le sérum.

Les observations d'urobilinurie sans ictère lui sont opposées également. Un des principaux arguments de M. Gilbert est celui-ci : l'hémaphéisme urinaire est dû à la concentration des urines. Dreyfus Brisac avait cependant déjà observé que les urines hémaphéiques pouvaient être très abondantes.

(1) *Presse médicale*, 27 déc. 1902.

Concentrées ou non, s'agit-il de pigments biliaires ? Non. Pour vérifier sa théorie M. Gilbert concentre des urines de sujets sains, bien portants, et trouve dans le produit obtenu la réaction de Gubler. Cela ne prouve en rien quels sont les pigments éliminés. De plus, il s'agissait d'individus paraissant jouir d'une excellente santé et dont le sérum n'offrait rien d'anormal ». Par conséquent ce n'étaient pas des cholémiques, l'hémaphéisme obtenu n'était pas conséquence de cholémie, et l'expérience de l'auteur détruit sa propre théorie.

A propos de la genèse de l'urobiline, nous aurons l'occasion de revenir sur cette question. En tout cas, il nous semble que l'opinion la plus rationnelle est celle du Professeur Hayem, et nous admettons que les ictères hémaphéiques sont causés à la fois par des pigments vrais et surtout des pigments modifiés, parmi lesquels l'urobiline prend la première place.

II. *Autres affections.*— Après les maladies du foie, c'est au cours des maladies aiguës que nous rencontrons l'urobilinurie la plus marquée. En tête viennent la pneumonie, le rhumatisme aigu, la colique saturnine, les intoxications, puis les affections du tube digestif, les fièvres éruptives, etc. En l'étudiant ainsi par ordre d'intensité, nous serions amené à rapprocher des affections disparates, où l'urobilinurie n'a pas la même signification. Il nous paraît préférable, pour la clarté de l'exposition, de suivre l'ordre habituel des traités de pathologie.

I.— MALADIES GÉNÉRALES (1). — A. *Fièvre*.— Au cours de toute fièvre l'urobilinurie est plus ou moins marquée. Mais d'après Viglezio il n'y a pas de relation entre elle et l'intensité de la fièvre. La question des urobilines fébriles a été jugée plus haut; nous n'avons pas y revenir.

B. *Fièvre typhoïde*. — Statistique de Tissier:
urobilinurie légère au début 17 cas 17 guérisons
— moyenne et persistante 4 — 3 —
— abondante 6 — 4 —

Statistique personnelle : 49 cas (observés depuis 1900).

1^o Présence d'urobiline 49 fois sur 49 cas.

Dans cinq cas avec néphrite aiguë l'urobiline a disparu de l'urine. (Albuminurie abondante).

2^o Persistance de l'urobiline après la fièvre dans 35 cas (Jour de la sortie).

3^o Abondance. L'urobiline *paraît* plus abondante dans les cas graves. Mais si on ramène les urines à un taux normal, on trouve qu'elle n'est pas éliminée en quantité exagérée.

4^o Augmentation, au cours d'hémorragies intestinales 4 fois sur six cas; les deux cas où l'urobilinurie n'a pas été augmentée étant des hémorragies particulièrement abondantes (sang rouge rapidement évacué).

C. *Fièvres paludéennes*. — La malaria a surtout

(1) J'ai cru inutile de donner en détail les observations qui auraient allongé inutilement cette énumération déjà fastidieuse, pour aboutir à des conclusions qu'il est plus commode pour le lecteur de trouver résumées en quelques lignes.

été étudiée en Italie ; Boeri (1) avance que dans cette affection la destruction des globules sanguins se décèle par une urobilinurie très marquée, surtout au moment des paroxysmes.

Viglezio (2) qui admet aussi comme cause première l'hémolyse donne les chiffres suivants correspondant à l'urobiline totale émise en 24 heures.

204, 157, 170, 168, 250, 630 et 25 milligrammes.

Voici les chiffres obtenus dans une observation :

Dans les douze heures après le premier accès	0,168 milligr.
Avant l'accès suivant.....	0,250 —
Dans la période fébrile.....	0,630 —
Après l'accès.....	0,202 —

Tissier a trouvé l'urobilinurie constante chez les paludéens. Il fait remarquer « que le foie dans ce cas ne peut être mis hors de cause ».

Morfaux, chez un ancien colonial atteint probablement d'hépatite parenchymateuse a constaté dans l'influence des accès de paludisme des poussées intenses d'urobilinurie. Dans l'intervalle des accès l'urobiline ne contenait que du chromogène.

Fièvres Eruptives. — (Voir aux maladies des enfants).

Erysipèle. — L'urobilinurie est très fréquente dans cette affection. Elle n'est pas constante, et habituellement est fugitive. Elle apparaît surtout dans les érysipèles graves, et coexiste avec l'albu-

(1) *Rev. Clinica e therap.* n° 6: 1893.

(2) *Lo Sperimentale* LXV.

minurie fébrile, paraissant suivre sa marche s'accroître et disparaître avec elle (1). Dans les observations de Roy, elle est notée 10 fois sur 18 cas, et manque dans les érysipèles bénins.

Tétanos. — Dans cette affection, Falconey (2) trouve une grande quantité d'urobiline dans l'urine. C'est pour lui une preuve de la diffusion de la toxine à distance.

Rhumatisme articulaire aigu. — Ici l'urobilinurie est constante, l'accord de tous est fait sur ce point. Elle est proportionnelle à l'intensité de la fièvre et à la déglobilisation : Plus le rhumatisme est grave plus elle est marquée.

Viglezio donne les chiffres suivants : 0,22, 0,14, 0,12 ; le maximum observé est 0,82.

INTOXICATIONS

1. *Alcoolisme.* — Dans l'alcoolisme, l'urobiline ne manque pour ainsi dire jamais. Son élimination est très marquée dans l'accès d'alcoolisme aigu, elle persiste environ cinq ou six jours après la crise, puis tout rentre dans l'ordre (Morfaux).

A la moindre poussée fébrile, l'alcoolique élimine des quantités considérables de pigments : c'est surtout remarquable dans la pneumonie, le rhumatisme, etc., des alcooliques.

Le mauvais état du foie l'explique facilement. Les partisans de la théorie hépatique de l'urobi-

(1) Thèse Roy. — Urobilinurie et glycosurie dans l'Erysipèle. Paris, 1893.

(2) Progrès Médical, 1892, n° 23.

line s'en servent comme argument. Nous aurons l'occasion de le discuter.

2. *Saturnisme*. — C'est un cas d'ictère qui a servi à Gubler pour édifier sa théorie de l'hémaphéisme : Les urines étaient tellement chargées de pigments, qu'elles en imposaient par des urines biliaires et cependant la réaction de Gmelin était négative. Toutes les urines de saturnins sont excessivement riches en urobiline. On peut dire avec Tisser que le plomb est à coup sur après l'alcool, le poison qui détermine le plus l'urobilinurie. Nous ne pouvons mieux faire que de citer à ce sujet le passage de la thèse d'agrégation de J. Renaut, (1) qui, en 1875, ne connaissait pas l'urobiline.

« Tanquerel des Planches, dit-il, par l'examen des urines, différenciait déjà l'ictère saturnin des ictères bilieux. M. Gubler en créant l'hémaphéisme a porté une lumière considérable sur le mécanisme de l'intoxication saturnine : par le fait de la présence de plomb dans la trame moléculaire des substances albuminoïdes du sang, des globules rouges sont détruits en grand nombre. Cette déglobulisation jette dans le sérum une grande quantité d'hémoglobine, que le foie doit transformer en matière colorante de la bile. L'hémaphéine n'est autre, qu'un état intermédiaire entre l'hémoglobine et la matière colorante de la bile, et résulte des transformations subies dans le sérum par celle-ci, depuis sa séparation du globule, jusqu'à l'arrivée au foie. Si le foie est insuffisant (foie petit des saturnins) ou si la quantité d'hémaphéine libre est trop considérable pour qu'elle puisse être reprise par le foie en un temps relativement court, elle infiltre les tissus et tend à s'éliminer par l'urine.

(1) J. Renaut, de l'Intoxication saturnine, chronique, 1875.

L'urine hémaphéique signifie donc essentiellement déglobulisation ou insuffisance hépatique. Dans l'intoxication saturnine, elle a le plus souvent cette double signification.

Remplaçons le mot hémaphéine par celui d'urobiline et tout est parfait dans ce raisonnement : c'est la pathogénie admise aujourd'hui pour l'ictère saturnin, l'anémie, etc., quand le foie est sain, l'urobiline peut être peu marquée. Par contre quand il y a néphrite, l'urine ne contient ni urobiline ni chromogène (Morfaux) (1).

Oxyde de carbone. — D'après trois cas observés par Tissier, et un cas de Morfaux, il y a vers le 3^e jour, décharge d'urobiline (en même temps qu'urobilinémie.) Elle cesse vers le 8^e jour ; dans les cas de Morfaux au bout de deux mois, l'urine contenait encore une quantité notable de chromogène.

Cette urobilinurie semble donner la mesure de la quantité d'hémoglobine détruite.

Chloroforme. — Après la narcose chloroformique, il est très fréquent d'observer une urobilinurie très marquée. Kast et Mester (2) l'attribuent à une action directe sur les globules. Mais on peut se demander si elle ne reconnaît pas une autre pathogénie : l'hémorragie opératoire, puisque toute hémorragie peut-être suivie d'urobiline. Dans ce

(1) Mêmes conclusions dans Brunelle (Arch. générales de médecine, 1896). H. Bernard, Les coliques de plomb (Thèse Paris, 1901) Meillère, Le Saturnisme, etc.

(2) A. Kast et B. Mester. Zeitsh. f. klin. méd. Bd XVIII, p. 469.

but, il y a recherché comparativement le pigment après chloroformisation chez des sujets soumis au chloroforme pour des redressements, réduction de luxations, pose d'appareils plâtrés, etc. D'autre part, après des interventions sanglantes.

Dans ce dernier cas, sur 49 observations, toutes chez des enfants, il y a eu toujours de l'urobilinurie. Le maximum était atteint en général le lendemain.

Dans le cas d'intervention non sanglante sur 19 cas observés une seule fois, l'urobiline put nettement être décelée : Il faut noter d'ailleurs qu'il s'agit d'enfants dont le foie est indemne en général. Par conséquent, dans l'urobilinurie post-opératoire, il faut beaucoup plus incriminer l'hémorragie, si minime soit-elle, que l'action directe du toxique sur le sang.

Intoxications médicamenteuses. Les résultats observés sont concordants pour certains médicaments qu'on doit considérer comme destructeur des globules rouges.

D'après Pescarolo, Martini, Morner, Fr. Muller, Rovigi, Boeri et Mya, on observe de l'urobilinurie après l'ingestion d'antifébrine, exalgine, phénacétine, nitrite de soude, acétanilide.

Par contre, le sulfate de quinine, le salicylate de soude et l'antipyrine n'augmentent pas le taux d'urobiline excrété (Viglezio). On ne peut s'empêcher de rapprocher ce fait de l'action de ces derniers médicaments sur le rein.

Rolleston (1) a signalé un cas d'urobiline consécutif à l'emploi de trional. Mais son malade avait du purpura, et à l'autopsie on constata un foie muscade : C'est trop de choses pour qu'on puisse attribuer l'urobiline exclusivement au médicament.

Dans un cas d'empoisonnement phosphoré (2) Mya constata l'absence d'urobiline dans l'urine. Il rapporte ce fait de l'atrophie jaune aiguë du foie, où le pigment est également en très petite quantité, comme toujours, quand le foie déverse peu de bile dans l'intestin.

MALADIES DU SANG.

1) *Chlorose*. Dans cette affection, on s'accorde à reconnaître que l'urobiline n'existe qu'à l'état de traces. Elle est toujours faible dans les cas à marche lente (Tissier, Hayem, Cavazza).

Cependant, dans les chloroses à marche rapide, l'urobilinurie est marquée; elle peut même être considérable. Elle est parallèle à la déglobulisation. Les bains froids ou chauds l'augmentent considérablement. Au cours du traitement par le fer, on observe une urobilinurie plus marquée, qui disparaît d'ailleurs rapidement : l'examen de l'urine peut donc fournir des renseignements pour le pronostic et le traitement de cette affection.

2) *Anémie pernicieuse progressive*. Toujours, dans cette affection l'urobilinurie est très marquée (Quincke) Hayem, Tissier, etc. (Voir grossesse).

(1) Soc. clinique de Londres, 12 mars 1897.

(2) Giornale della. R. Acad. di medic. de Torino 1891.

3) *Leucémie*. Ici par contre, même dans les cas mortels, avec purpura dans les diverses formes de leucémie, pseudo-leucémie, etc. jamais d'urobilinurie. Dans un cas de leucémie aiguë du service du D^r Netter et dont l'observation a été publiée en détail par MM. Rist et Ribadeau-Dumas (1) malgré des hémorrhagies gingivales, des épistaxis, etc., les urines restèrent toujours claires, presque incolores, et jamais je n'ai pu y constater d'urobiline.

Mya et Trambusti ont fait la même constatation (2).

Que devient l'hémoglobine dans ces cas ? Il est possible d'y répondre.

Dans la rate l'hémoglobine est transformée en urobiline, qui est reprise par la veine splénique et, menée au foie qui la détruit. Le fait est conforme à la théorie que nous adoptons. Peut-être reconnaît-il une autre pathogénie.

4) Dans les cas de *purpura* l'urobilinurie est toujours nulle ou insignifiante (Viglezio, Tissier, etc.)

5) *Scorbut*. Kretschy (3) et Boeri ont signalé une urobilinurie abondante dans cette affection.

6) *Hémoglobinurie*. Dans des cas d'hémoglobinurie M. Hayem a constaté une urobilinurie légère. L'abondance de l'urobiline par rapport à l'hémoglobine peut être variable. Arnould et Chabrié ont signalé des cas où cliniquement on aurait diagnostiqué une

(1) Presse médicale 2 avril 1904.

(2) Contributo allo studio dell' anemia splenicie infantile 1891. La sperimentale.

(3) Beitrag zur Lehre vom Scorbut. Wiener. med. Wirtshensch n° 52 1891.

hémoglobininurie, mais où l'examen de l'urine ne décelait que de l'urobilinurie (1). Ils les ont dénommés « urobilinurie paroxystique *a frigore* ». Quelle en est la cause ? Une destruction globulaire exagérée sans doute, mais sous quelle influence se fait la transformation massive de l'urobiline ?

Boeri qui a également signalé l'urobilinurie dans les cas d'hémoglobininurie admet qu'il y a un parallélisme entre l'hémolyse et l'urobilinurie. Mais ce n'est pas là une explication suffisante pour ces cas extrêmement prononcés.

MALADIES DU POUMON

Pneumonie. — De toutes les pyrexies, il n'en est guère, où on trouve une urobilinurie aussi marquée.

Elle débute dès le lendemain de frisson, elle augmente jusqu'à un maximum qu'elle conserve tout le temps de la période fébrile et diminue à la défervescence. L'élimination du chromogène survit longtemps à celle de l'urobiline.

D'après Alph. Grenet (2), on la rencontre dans 83 % des cas chez l'adulte, et 33 % chez l'enfant. Les complications rénales expliquent sans doute pourquoi on ne la trouve pas dans tous les cas. M. Caussade (3), a montré dans sa thèse que la néphrite pneumonique était le plus souvent caractérisée par des phénomènes anémiques : L'imper-

(1) Arnould. Urobilinurie paroxystique. *Ann. des mal. gén. urinaires*, 1891 p. 100. — Chabrié, id. 1891 p.

(2) Le foie pneumonique. Thèse Paris 1899.

(3). Néphrite pneumonique. Thèse 1899.

méabilité rénale explique pourquoi les pigments ne passent pas dans ces cas.

Dans l'ictère qui accompagne parfois la pneumonie, on admet généralement en Allemagne, qu'il s'agit d'ictère urobilinique avec urobilinémie et urobilinurie (F. Blumenthal). Quincke a cependant trouvé dans certains cas, de la bilirubine dans le sang. Leube ayant fait la même constatation, tout en trouvant de l'urobiline dans l'urine, a basé sur ce fait sa théorie de l'origine rénale. Nous l'étudierons en détail.

Pour le Professeur Hayem, l'ictère au cours de la pneumonie est polypigmentaire, c'est-à-dire causé par les pigments normaux et modifiés. M. Gilbert 1) a, en 1899, combattu cette théorie, affirmant à cette époque que, dans la plupart des cas, avec la méthode de Salkowski, la plus sensible de toutes, on ne décelait pas de bilirubine dans le sang. Depuis, il est revenu sur cette opinion : Actuellement, avec la réaction de Gmelin, moins sensible cependant, il trouve des pigments biliaires normaux dans les sérums, ce qui lui permet d'attribuer l'ictère à de la cholémie.

Quoi qu'il en soit, l'urobilinurie doit être considérée comme constante dans la pneumonie : elle peut servir au diagnostic dans les cas douteux, car, dans nulle affection pulmonaire, elle ne se rencontre à un degré aussi élevé.

Pleurésie. — Dans les pleurésies, en effet, l'uro-

(1). Voir plus haut, ictères hémaphéiques.

bilinurie est minime. Le liquide pleurétique, dans certains cas, en renferme. Cela se rencontre dans les anciennes pleurésies hémorrhagiques, les pleurésies cancéreuses en particulier (1.) Dans un cas de pleurésie accompagnant un cancer du foie, Rank a trouvé non pas du pigment sanguin mais un peu de bilirubine mêlé à énormément d'urobiline.

Dans les Bronchites et autres affections aiguës de l'appareil respiratoire, l'urobiline n'existe plus qu'au cours de la période fébrile, et elle est minime.

On le trouve encore dans les cas d'apoplexie pulmonaire, comme après toutes les hémorrhagies.

Tuberculose. — Quoique dans cette affection, les urines soient presque toujours urobiliniques, M. le Professeur Hayem admet que la tuberculose ne donne pas, par elle-même, l'urobilinurie (2). Il faut qu'il y ait une détermination hépatique ou une intoxication surajoutée (alcoolisme) pour la donner.

Cependant le Pr Chantemesse, injectant des toxines microbiennes à de grands animaux, a observé souvent de l'urobilinurie. Hoppe Seyler l'avait également constatée après l'intoxication par la tuberculine (3). Réale, Cavallero, Ajello sont du même avis.

L'intoxication tuberculeuse, par la déglobulisation et l'action qu'elle produit sur le foie, mettant cet organe en état de moindre résistance, suffit. Aussi, chez presque tous les tuberculeux, observe-t-on de l'urobilinurie (Tissier, Morfaux, etc.). Dans la tuber-

(1) Rank, *Munich. Méd. Woch.* 30 sept. 1902.

(2) Hayem. *Soc. méd. des Hôp.*, 1896.

(3) Hoppe Seyler. *Virchow's Archiv.* 1894 Bd CXXIV, p. 30.

culose à marche rapide, dans la granulie, elle est considérable, et d'après Tissier, peut servir au diagnostic différentiel avec la dothiéntérie.

Hanot a remarqué qu'elle diminue sous l'influence du traitement par la créosote.

Morfaux fait de plus remarquer « que si on observe du chromogène seul alors que la fièvre persiste, etc., c'est que le dénouement est proche, car à son tour, le rein a subi l'action des toxines microbiennes.

Maladies du cœur. — A part dans le foie cardiaque (1), l'urobilinurie n'est notée qu'au cours des endocardites aiguës, surtout les endocardites infectieuses.

Maladies du tube digestif. — 1° *Constipation.* — Dans tous les cas de constipation, soit naturelle, soit provoquée par l'opium, etc., on observe une augmentation de l'urobiline dans l'urine.

C'est ce fait sur lequel insistent beaucoup les partisans de la théorie intestinale.

Dans les dyspepsies, l'urobilinurie a été signalée mais elle n'est pas constante.

Dans l'embarras gastrique, pour Tissier, l'urobilinurie est habituelle en raison de son étiologie et de son évolution ; c'est là un bon moyen de diagnostic avec la typhoïde. La constatation d'une urobilinurie permanente et abondante, et la présence dans le sang d'un reticulum phlegmasique, peuvent suffire à éliminer d'emblée le diagnostic de dothiéntérie. »

(1) Parmentier.

Dans les entérites, dans la diarrhée de Cochinchine, l'urobilinurie a été notée.

Au cours de l'appendicite, elle existe toujours dans les crises aiguës, même dans les cas sans ictère, ni complications hépatiques, même chez l'enfant.

Enfin, dans l'*occlusion intestinale*, Mya (1) a signalé des vomissements, caractérisés par une coloration rose, sans odeur ni apparence fécale. Cette coloration était due à la présence d'une abondante quantité d'urobiline. D'après l'auteur, dans les cas douteux, grâce à un lavage avec la pompe de Kusmaul, on peut faire le diagnostic de la sténose intestinale et même de son siège, par la présence d'urobiline, puisqu'il ne doit pas s'en trouver si l'occlusion siège au-dessus du tiers supérieur de l'intestin grêle. Mais Meinel (2) ayant signalé la possibilité de la formation d'urobiline dans l'Estomac ce signe perd sa valeur.

Cancer. — Dans beaucoup de cancers, on trouve de l'urobiline. Fr. Müller considère la cachexie cancéreuse comme une maladie où on observe une urobilinurie très élevée. Von Noorden ne l'a constatée élevée que dans 19 cas sur 30. Hoppe Seyler a eu des résultats négatifs. Gerhardt au contraire l'a trouvée en grandes fréquences et quantité dans le cancer de l'estomac. L'urobilinurie semble consécutive à une hémolyse.

Les chiffres les plus élevés rencontrés par Ger-

(1) Mya. — Sull Vomito urobilipico non fecaloide nelle occlusioni del tenue: *lo Sperimentale* 1891.

(2) Sur la présence et la formation d'urobiline dans l'Estomac — *Centralblt f. innere Med.*, 28 mars 1903.

hardt sont relatifs au cancer du foie. Blumenthal considère que l'urobilinurie est élevée dans les urines des cancéreux, notablement dans les cancers de l'estomac, de l'intestin, et les néoplasmes ulcérés. Le chiffre le plus élevé obtenu par Viglezio se rapportait à un cas de cancer de foie.

Hémorragies. — Après toute hémorragie, quelle que soit la source et la quantité de sang épanchée, on peut observer de l'urobilinurie. Plus le sang stagne à l'intérieur, plus l'urobilinurie est persistante.

C'est ainsi qu'elle a été constatée :

Dans les hémorragies, cérébrales, méningées, dans l'apoplexie pulmonaire (1), dans les hémoptysies, et les hémorragies utérines, etc.

Ajello (2) dans 22 extravasats, 11 transsudats et 27 exsudats a trouvé de l'urobiline à côté du sang. Il en conclut qu'elle se forme aux dépens de pigments sanguins. Il a constaté également que le sang conservé stérile à la température du corps se transforme en urobiline alors que la transformation ne se fait pas à 0° ou 15°.

La recherche de l'urobiline pourrait avoir quelques applications intéressantes à ce point de vue en médecine légale. Je n'ai trouvé, dans la littérature médicale, mention d'aucune recherche de ce genre.

Dans tous les épanchements hémorragiques (pleu-

(1) Tissier, Gerhardt, Bergmann.

(2) Centralbl. f. inn. méd. 15, 5 or.

résie, ascite, liq. céph. rachidien au bout d'un certain temps se forme de l'urobiline (Stick. Rank., etc.)

Enfin après toutes les interventions sanglantes les urines contiennent de ce pigment. C'est ainsi que Mandry (1) dans le but de contrôler le travail de Dick qui mentionnait l'urobilinurie dans le cas d'hématocèle et de grossesse extra-utérine rompue, a trouvé que dans les laparotomies graves l'urobilinurie était très marquée, que dans les opérations de durée ordinaire, elle était minime enfin qu'après les petites interventions, telles que sutures du périnée, etc., elle existait encore quoique peu marquée.

D'ailleurs, l'auteur conclut que son absence ne peut être invoquée contre un épanchement péritonéin.

En résumé, toute hémorragie peut donner de l'urobilinurie.

Encore faut-il que l'élimination du sang ne se fasse pas trop rapidement à l'extérieur (2). Dans le cas d'hémorragies intestinales rapidement évacuées par exemple, la recherche de l'urobiline a été négative malgré l'énorme quantité de sang perdue (3). Dans le purpura l'hémorragie se faisant à la surface même de la peau, on n'observe pas d'urobilinurie.

En tout cas, il est évident qu'elle reconnaît pour

(1) Arch. f. gynœck, 1894. Valeur diagnostique de l'urobiline en chirurgie.

(2) Pieraccini. — L'hémorragie in cavita comunicanti con l'esterno possono dare l'urobilinurie. *Le clinica moderna*, 1901.

(3) En ce cas, les selles contiennent énormément d'urobiline.

cause une destruction globulaire et non une insuffisance hépatique.

Maladies des reins. — J'ai conservé ces affections pour la fin, afin de bien les opposer aux maladies des autres organes. Toutes les fois que le rein est lésé, l'urobiline ne passe plus dans l'urine. S'il y a imperméabilité relative le chromogène passera seul, s'il y a rétention très prononcée, lui-même ne sera plus éliminé : le fait se vérifie d'abord dans la néphrite interstitielle, ensuite dans toutes les néphrites parenchymateuses, dans toutes les néphrites diffuses des maladies aiguës : typhoïde, scarlatine, pneumonie, diphtérie, etc., nous les avons mentionnés à propos de ces maladies nous n'avons pas à y revenir. Mais à propos de la pathogénie de l'urobiline nous aurons à insister longuement sur l'importance de l'élément rénal dans l'élimination du pigment.

L'UROBILINE DANS LES MALADIES DES ENFANTS.

Dans ces dernières années, de nombreuses recherches urologiques, sont venues apporter la lumière sur les troubles de la nutrition de l'enfant. Jusqu'ici le mémoire de Parrot et A. Robin (1877) était à peu près le seul travail d'ensemble sur la question. Sous l'inspiration du professeur Hutinel, paraissent les travaux de P. Nobécourt et Lesné (1) les thèses du professeur Merklen (2).

(1) Nobécourt et Lesné. *Bull. méd.*, 1901.

(2) Prosper Merklen. Thèse Paris, 1901.

de Ch. Brunschwig (1), etc. L'impulsion étant donnée d'autres auteurs viennent maintenant y apporter leur contribution. En Italie, il nous faut citer les travaux de Giarre (2), Ida (3), Muggia (4), etc. Dans les lignes qui vont suivre, je résumerai de l'ensemble de ces publications ce qui a trait à l'urobiline, en y ajoutant quelques observations personnelles recueillies dans les hôpitaux d'enfants de Paris.

1° Affections aiguës.

a) *Gastro-entérites*. — Merklen n'a trouvé de l'urobilinurie que 2 fois sur 25 gastro-entérites aiguës, jamais sur 14 cas subaigus et 12 cas chroniques. Brunschwig ne l'a jamais rencontrée dans ses observations. Dans les cas chroniques examinés par Tugendreich (5), cette recherche a constamment été négative.

b) *Fièvre typhoïde*. — Dans cette affection Giarre a constaté que l'intensité de l'urobilinurie était en rapport direct avec la gravité de la maladie. Disque (6) partage cet avis; Muggia pense qu'elle peut manquer dans les cas légers; dans les cas graves elle peut persister cinq à six jours après la cessation de la fièvre.

-
- (1) Ch. Brunschwig. Contribution à l'urologie clinique infantile. 1902
(2) Giarre. Urobilinurie chez les enfants. *La sperimentale*. 1895 : Arch. f. Kinderheilk. 24. 281. *Centralbl. f. inn. Medic.* 17. 806.
(3) Ida. Urobilinurie dans l'enfance. *La sperimentale* 1899.
(4) Muggia. *Gaz. méd. de Torino*, n 41. 1893.
(5) Tugendreich Mittheilung uber. Urobilinurie in Kindeshalter. Arch. f. Kinderheilk. Vol 38. fasc. 34.
(6) Disque. *Zeitschrift fur physiol. chemie* t. II p. 529.

Dans nos observations, elle s'est montrée constante à la période fébrile.

c) *Pneumonie*. — D'après la majorité des auteurs, l'urobilinurie n'existerait pas dans les formes légères, mais se rencontrerait toujours dans les cas graves. Ida et Giarre trouvent toujours une grande quantité d'urobiline après la cessation de la fièvre. Brunschwig dans un cas l'a observée durant toute l'évolution de la maladie. Dans plusieurs cas rencontrés dans le service du professeur Hutinel et du docteur Netter, je l'ai toujours constatée en abondance, même dès le début de la maladie. Je crois qu'elle peut avoir une véritable valeur diagnostique dans les cas douteux, par exemple, de pneumonie centrale : les urines acides, hautes en couleur, contrastent avec les urines ordinairement pâles des enfants, leur aspect est caractéristique ; on peut souvent affirmer la présence d'urobiline avant d'en avoir pratiqué l'examen. A l'occasion d'une saignée pratiquée par le Docteur Netter chez un garçon de 8 ans, qui succomba à la pneumonie j'ai pu constater la présence très nette d'urobiline dans le sérum sanguin. L'enfant n'avait pas d'ictère.

Giarre l'a constaté encore dans la pneumonie des enfants à la mamelle sans qu'il y ait augmentation de stercobiline.

d) *Coqueluche*. — Jamais Brunschwig n'a trouvé d'urobiline. Toutes les observations sont concordantes sur ce point.

e) *Rougeole*. — Giarre a trouvé une urobilinurie légère surtout à l'acmé de la fièvre ; par contre, elle est très accentuée dans les cas de complications broncho-pulmonaires. Muggia par contre ne la trouve que dans les cas graves. Sur six rougeoleux examinés par Brunschwig, un seul eut de l'urobilinurie au moment de l'éruption puis elle disparut pour reparaitre très intense avec la broncho-pneumonie dont mourut l'enfant. Les autres guérirent sans complication. L'urobilinurie dans la rougeole semble donc être un signe de gravité de l'affection (Brunschwig).

f) *Scarlatine*. — Giarre nota toujours une petite proportion d'urobiline, tandis que Muggia ne la rencontra que dans les formes graves. Brunschwig l'a constaté pendant la période fébrile de la maladie. Elle cessait à la convalescence. Binet (1), au contraire, après avoir constaté une élimination très forte du pigment, concluait que l'urobilinurie pouvait servir au diagnostic dans les cas douteux. Tugendreich, dans plus de 90 % des cas, a de son côté trouvé une urobilinurie des plus intenses.

De son côté, R. Labbé (2) ne l'a rencontrée que dans 35 % des cas seulement. Les plus gros chiffres obtenus par Fr. Müller et Gerhardt (3) dans leurs dosages d'urobiline concernent précisément la scarlatine. Alors que chez un individu normal ils

(1) *Revue Méd. de la Suisse Romande* XIV, n° 5, p. 44.

(2) *Urologie de la Scarlatine*. Th. Paris 1903.

(3) Gerhardt. *Zeitsch. f. Klin. Med.* Bd. XXXII, p. 103.

trouvent 20 milligr. par jour, dans la cirrhose atrophique de 426-440, ils voient ce chiffre s'élever à 796 milligr. dans la scarlatine.

Comment expliquer ces contradictions apparentes? Peut-être faut-il en trouver une raison dans les différences de technique employées, certains auteurs pouvant n'être pas rompus à cette recherche parfois délicate. Mais, surtout, il faut, croyons-nous, incriminer les complications rénales. La néphrite scarlatineuse amène très rapidement une imperméabilité qui empêche le passage du pigment dans l'urine, ce qui est conforme à tout ce que nous connaissions chez l'adulte, et aussi aux néphrites de l'enfance (V. plus loin). Dans quelques cas étudiés par moi, chez le P^r Hutinel, l'urobilinurie était abondante tant que le taux de l'albumine n'était pas élevé; en dehors de toute complication rénale, quand l'urine est abondante, on observe une augmentation non seulement relative mais absolue du taux de l'urobiline.

La question a son importance, car on a voulu en faire un signe diagnostique d'avec les érythèmes scarlatiniformes survenant au cours de la diphtérie.

Diphtérie. — Mais pour cette dernière les opinions sont toutes aussi discordantes. Alors que Labbé a trouvé l'urobilinurie dans 87 % des cas; pour Binet, elle serait rare; pour Giarre, elle serait exceptionnelle et minime et ne se rencontrerait que quand il y a broncho-pneumonie concomitante. Tugendreich ne l'observe que dans 7 % et il ajoute

qu'il n'y a pas de rapport avec le poids spécifique de l'urine, l'albuminurie et la gravité de la maladie. D'après les analyses que j'ai pu faire dans le pavillon de la diphtérie à Trousseau, (service du Dr Netter), l'urobilinurie me semble plus fréquente que ne le disent ces derniers auteurs. Presque toutes les urines contiennent de notables quantités de chromogène. L'albuminurie semble influencer peu ici sur l'élimination du pigment, sauf dans les cas d'albuminurie massive.

Rapprochant donc ces cas de ce qu'on rencontre dans la scarlatine, il semble qu'on doive adopter les conclusions de la thèse de Lobligois qui dit : « Nos recherches personnelles ne nous ont nullement démontré la rareté de l'urobilinurie dans la scarlatine, encore moins sa fréquence dans la diphtérie. L'urobilinurie ne constitue donc encore nullement un élément de diagnostic » (1).

Appendicite. — Si la recherche du pigment ne peut donner des renseignements appréciables dans ces affections, il en est tout autrement dans l'appendicite.

De l'étude de 17 cas, observés à l'hôpital des Enfants-Malades et à l'hôpital Bretonneau, je puis conclure que :

1° L'urobiline existe toujours à la période aiguë du début. La courbe d'élimination est parallèle à la courbe thermique.

(1) Etude clinique et diagnostique des Erythèmes scarlatiniformes au cours de la diphtérie. Thèse Paris, 1902.

2° Tant qu'on observera de l'urobiline dans l'urine on ne pourra pas considérer l'appendicite comme refroidie.

Dans deux des 17 cas il y eut de l'ictère : une fois l'ictère était à pigments biliaires vrais, l'autre uniquement à pigments modifiés (cas mortel).

Rhumatisme aigu. — Comme chez l'adulte, le rhumatisme franc est une des affections où on observe une urobilinurie très marquée chez l'enfant.

En résumé dans toute les pyrexies, on observe dans le jeune âge l'urobilinurie avec une fréquence et une intensité particulières dans la scarlatine peut-être dans la diphtérie, et la pneumonie. Elle disparaît très vite.

Affections chroniques de l'enfance

Néphrites chroniques. — L'élimination du pigment suit ici les mêmes lois que chez l'adulte : le rein imperméable ne laisse pas passer l'urobiline, il n'émet qu'en petite quantité du chromogène. Toutes les observations sont absolument concluantes sur ce sujet.

Chorée. — Cette affection n'est pas urobilinigène (onze observations).

Tuberculose. — Les enfants tuberculeux éliminent un excès d'urobiline. On la rencontre même dans les tuberculoses des séreuses, en particulier dans la péritonite.

Dans un cas de tuberculose iléo-cœcale avec

poussées d'ascite, l'urobilinurie était particulièrement abondante (service du Dr Netter).

Affections du foie. — Dans une cirrhose d'origine péricardique chez une fille de 13 ans que j'ai observée dans le service du professeur Hutinel (Pavillon Pasteur), les urines foncées très acides contenaient de grandes quantités de ce pigment. L'enfant avait de plus de l'ascite lactescente. Ce liquide ponctionné à plusieurs reprises ne contenait pas d'urobiline.

Dans plusieurs cas de kystes hydatiques, avant l'opération — je n'ai observé aucune modification dans les urines quoique l'urobilinurie ait été mentionnée.

Dans les cirrhoses cardio-tuberculeuses, d'après MM. Hutinel et Auscher « les urines n'étaient pas bilieuses mais rares, brunes, chargées d'urobiline (1). »

Dans toutes les cirrhoses de l'enfance elle est donc signalée.

Dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie, Simonini (2) signale de l'urobilinurie en petite quantité.

Dans les ictères infectieux, Baron (3) a toujours noté sa présence, et celle-ci suivait presque toujours dans son évolution la marche progressive ou décroissante des pigments biliaries.

(1) *Traité des Maladies de l'enfance*, II, p. 640.

(2) *Revista de clinica pediatrica*, avril 1904.

(3) *Thèse Paris*, 1895.

On trouvera dans le chapitre suivant ce qui a rapport aux ictères du nouveau-né.

Hystérie infantile. — Le syndrome urinaire de l'hystérie a été étudié dans ces dernières années. On a surtout noté de l'acétonurie, mais pas d'urobilinurie.

Dans un cas rencontré dans le service du professeur Hutinel, en 1902, chez un grand garçon de 14 ans, les urines contenaient simultanément ces deux corps.

Weil-Hallé (1) a, dans sa thèse, étudié les phénomènes nutritifs dans l'hystérie infantile. Il donne des dosages d'urobiline qui ont malheureusement été effectués par les méthodes de Gautrelet et par conséquent doivent être considérés comme absolument sans valeur. L'étude de cette question est donc à reprendre.

L'UROBILINE EN OBSTÉTRIQUE

L'étude de ce pigment chez la femme enceinte et le nouveau-né mène à des considérations intéressantes de pathologie générale. Jusqu'ici on s'est surtout attaché à étudier son élimination dans l'éclampsie puerpérale. On s'en est beaucoup moins occupé au cours de la grossesse normale.

I. *Grossesse normale.* — Le premier travail d'ensemble, paru sur ce sujet est dû à Carlo Merletti (2) assistant du professeur Truzzi (1902).

(1) Thèse 1904 et *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1904.

(2) Carlo-Merletti. — *Rivista Veneta di Rc. Médicale*, 1904.

D'après cet auteur, l'urobiline est deux ou trois fois plus abondante chez la femme enceinte que chez les femmes non gravides.

De l'examen de 82 femmes, il conclut que :

1° Dans le premier trimestre de la grossesse l'urobiline est généralement éliminée en quantité normale.

2° Dans le second trimestre, la courbe d'élimination s'élève sensiblement.

3° Qu'habituellement elle s'élève graduellement jusqu'au terme, subit un accroissement notable au moment de l'accouchement, reste élevée ou atteint même sa hauteur maxima dans les 3 jours qui suivent, et commence ensuite à décroître progressivement en retombant vers le 10° ou 12° jour au taux qu'elle atteignait avant la grossesse (1).

De plus, cette augmentation n'est pas relative, mais absolue.

Enfin, il y a un parallèle évident entre l'urobilinurie et la stercobilinurie. L'unique restriction que met l'auteur à ces proportions est relative aux « conditions des fonctions rénales. »

Il nous faut faire ici une critique qui porte sur la manière de rechercher le pigment. Au lieu d'examiner l'urine telle que, aussitôt après l'émission, il commence par l'oxyder avec une ou deux gouttes d'acide nitrique nitreux, et ensuite recher-

(1) Contrairement à Merletti, Mandry dit que le taux d'urobiline n'est pas augmenté dans les suites de couches.

che au spectroscope, l'urobiline dans un extrait chloroformique de l'urine ainsi traitée.

De cette façon, le chromogène étant transformé en urobiline, il ne peut faire la part de leurs proportions relatives dans l'urine — qui ont leur importance, comme nous allons le voir.

Reprenant donc la question à ce point de vue, j'ai examiné systématiquement toutes les femmes qui se sont présentées à la consultation de la Maternité Saint-Antoine pendant le premier trimestre 1903. Beaucoup d'entre elles ont été revues à plusieurs reprises ; quelques-unes, admises dans le service, ont pu être suivies jusqu'à leur accouchement.

L'examen de l'urine a été pratiqué toujours aussitôt après la miction, avec un spectroscope de Vogel. Après quoi, l'urine était oxydée par le persulfate d'ammoniaque et examinée sous des épaisseurs de 15, 10, 6 et 5 millimètres.

Sur les 200 premières femmes examinées, 179 étaient normales (sans albumine, etc.).

Ces 179 femmes présentaient :

136 fois ni urobiline ni chromogène

37 fois de l'urobiline et du chromogène

6 fois du chromogène seul.

Parmi les 47 ayant à la fois urobiline et chromogène, l'urobilinurie était :

très intense 5 fois

intense 5 fois

nette 10 fois

légère 12 fois

L'intensité était en rapport avec l'âge de la grossesse conformément aux conclusions de Merletti, de plus, dans ces cinq cas, il s'agissait de multipares.

Nous constatons donc que la femme enceinte non malade élimine l'urobiline en nature dans 20 % des cas, alors qu'elle n'élimine du chromogène seul que dans 3,3 % des cas.

B. *Grossesse pathologique.*

Chez les femmes enceintes albuminuriques, Merletti avait déjà fait les restrictions suivantes :

« Comme je le dis en parlant de la néphrite gravidique, d'importantes lésions rénales peuvent donner une absence complète d'urobiline dans l'urine, quoique sa production se continue et qu'il y ait excrétion en excès par l'intestin. » Et il ajoute : « J'ai trouvé un rapport que je n'oserais affirmer aussi constant que le précédent, entre l'urobiline et l'albumine du travail. Dans beaucoup de cas, la hauteur du disque albumineux à la réaction de Heller et la quantité de dépôt à l'ébullition avec l'acide trichloracétique marchent de pair avec l'intensité de la bande d'absorption au spectroscope. Je dois répéter la restriction que j'ai faite ; que ce rapport ne se maintient plus, mais est interverti quand l'albumine sort des limites physiologiques et s'élève beaucoup par grave atteinte rénale. »

Si nous comparons les chiffres que nous avons trouvés pour l'élimination de l'urobiline et de son

chromogène en dehors de tout travail, nous trouvons sur nos 200 cas :

	Ni urobiline ni chromogène	Urobiline et chromogène	Chromogène seul
179 femmes normales	136	37	6
21 albuminuriques	3	1	17

Une seule albuminurique éliminait donc l'urobiline en nature. C'était une VIII^e pare ayant 2 gr. d'albumine par litre, et qui les conserva jusqu'à son accouchement, malgré le régime lacté. L'urine contenait de plus des pigments biliaires en petite quantité ; le sang de la femme contenait de l'urobiline ; le sang du cordon, examiné immédiatement après l'accouchement, en contenait également.

Parmi les 20 autres, 17 éliminaient le chromogène seul : aussitôt après oxydation, on obtenait, la plupart du temps, une bande d'absorption très intense, sous faible épaisseur.

Les rapports d'élimination sont donc renversés ; l'albuminurique n'élimine que le chromogène, alors que la femme normale élimine l'urobiline en nature. Merletti, avec sa technique ne pouvait s'en rendre compte.

Enfin, quand le rein est très gravement touché, rien ne passe plus. C'est ce que nous avons constaté dans les trois derniers cas. Je ne citerai que l'un d'eux, intéressant à cause de la mort du fœtus.

Observation. — Femme C... Primipare. Amenée à la maternité pour accidents urémiques.

Albuminurique de longue date, elle présente depuis quel-

ques jours du délire. Œdèmes, bruit de galop, tension artérielle élevée, etc. Grossesse de 5 mois.

L'examen des urines donne les moyennes suivantes par jour :

Quantité,	1,200;
Densité,	1,007;
Urée par litre,	9 gr;
Chlorures »	1,80;
Albumine,	6 gr.

Aucun pigment dans les urines. Le sang, prélevé à la piqûre du doigt, donne un sérum très coloré avec de l'urobiline, très nette au spectroscope.

L'expulsion d'un fœtus mort et macéré ne fit pas cesser les accidents. Onze jours après, on la fit passer dans le service du docteur Vaquez, où elle fit un long séjour.

Les autres cas se superposent au précédent. J'en ai, depuis, rencontré trois autres semblables, qui, joints aux premiers, me permettent de conclure :

1° Que chez une première catégorie d'albuminuriques, la perméabilité rénale étant conservée, on peut observer à la fois l'élimination de l'urobiline, de son chromogène et même de pigments biliaires.

2° Dans une seconde catégorie, les pigments biliaires et l'urobiline ne peuvent plus traverser le rein, relativement peu perméable : le chromogène s'élimine seul.

Dans ces deux classes, il s'agit d'albuminuries ne préexistant pas à la grossesse ou se répétant à chaque grossesse, pour cesser après la délivrance.

3° Enfin, dans les cas d'albuminuries anciennes, consécutives, par exemple, à une scarlatine ou une fièvre typhoïde, etc., il ne passe plus ni urobiline ni chromogène. A l'occasion de la grossesse, ces femmes font des accidents urémiques, l'albuminurie augmente, il se fait de la rétention chlorurée, etc., mais il ne semble pas que le terme de « néphrite gravidique » puisse leur convenir. La recherche de l'urobiline dans l'urine des albuminuriques, peut donc avoir une véritable valeur pronostique, puisque sa présence permet de juger qu'il n'y a pas de lésions rénales importantes et que, par conséquent, l'élimination des toxines peut se faire encore facilement.

On peut se demander si, conformément à une théorie, autrefois admise, la compression des uretères dans la grossesse n'entre pas pour une certaine part dans la pathogénie de l'albuminurie. En ce cas, il n'y a pas à incriminer le rein. D'ailleurs toutes les tumeurs abdominales (kystes, fibrômes) peuvent causer de l'albuminurie, quand elles acquièrent un certain volume. J'ai pu étudier dans le service du docteur Bar, un cas intéressant à ce point de vue.

Observation. — Il s'agissait d'un volumineux fibrôme, coiffant un utérus gravide de 5 mois, et remontant jusqu'au dessous des fausses côtes, au point de simuler une tumeur du foie. Les accidents de compression forcèrent à intervenir (1).

(1). Brindeau. — *Soc. d'obstétrique de Paris*. Fibrôme gravidique, 23 avril 1903.

6-8 mars 1903. — L'urine, très rare, contenait environ 2 grammes d'albumine par litre, et, malgré cela, sous très faible épaisseur, donnait très intense la bande d'absorption de l'urobiline.

Opération le 9 mars par le Docteur Brindeau. Dans du sang prélevé au cours de l'intervention, on retrouvait également une grande quantité de pigment.

Le lendemain, l'urine ne contient plus que des traces d'albumine : l'urobiline est encore très nette.

Le 14 mars, les urines abondantes ne contiennent plus d'albumine. Il y a encore de l'urobiline.

Le 15, urines 1700 grammes ni albumine, ni urobiline. Le lendemain, on alimente la malade. Guérison.

Dans ce cas, aussitôt l'obstacle levé, l'albumine a disparu. Le rein, sain, laissait passer l'urobiline. Il semble donc bien que l'albuminurie ne relevait pas d'une néphrite, mais d'un simple trouble fonctionnel.

Peut-être l'albuminurie, observée au cours du travail, s'explique-t-elle de la même façon, ainsi que l'a dit Merletti, la quantité d'urobiline, au moment de l'accouchement, augmente parallèlement à celle de l'albumine (sauf le cas d'une grave atteinte rénale), ne peut-on pas ici admettre que cette albuminurie est d'origine purement mécanique ?

ECLAMPSIE PUERPÉRALE

M. Bar (1) s'exprime ainsi : « Dans l'éclampsie, les reins, *peu lésés dans leurs éléments nobles*, restent capables d'excréter l'acétone, l'urobiline, l'in-

(1). Bar. — Soc. médicale des hôpitaux, 22 mars 1900.

dican avant les accès, mais le fait n'est pas constant.

Si ces corps faisaient défaut, on les voit apparaître soudainement dans l'urine, peu de temps après le premier accès. S'ils existaient dans l'urine, leur quantité augmente subitement à ce moment....

On ne peut se défendre de faire une pareille comparaison, quand on étudie la façon dont se produit l'excrétion de l'albumine chez les éclamptiques ».

Notre maître fera sans doute connaître plus complètement son opinion, en publiant les recherches qu'il poursuit depuis longtemps sur l'éclampsie. D'après son enseignement oral, il attribue cette décharge de pigments à une destruction globulaire intense, qui est prouvée surtout par la méthémoglobinurie qu'on observe parfois à un tel point que les urines présentent une coloration qui se rapproche de celle de l'encre.

Merletti ne publie que six cas d'éclampsie. Ses constatations concordent en partie avec ce qui vient d'être dit. D'après lui, si les accès cessent et que la femme tende à se guérir, l'urobilinurie acquiert un taux élevé, parfois surprenant. Quand, par contre, l'état empire, et évolue vers la terminaison fatale, on observe une hypo-urobilinurie et même une absence totale de pigment. L'urobilinurie a donc pour lui une valeur pronostique : son absence devra faire porter un pronostic réservé, une décharge d'urobiline indiquera le commence-

ment de la restitution *ad integrum* des fonctions compromises dans cette maladie ».

Ajoutons qu'elle peut servir au diagnostic différentiel de l'éclampsie et de l'urémie chez la femme enceinte, car, dans ces derniers cas, à aucun moment, les pigments ne doivent s'éliminer.

Anémie pernicieuse progressive (anémie de Bierner). Merletti a observé 9 cas de cette affection en trois ans à Pavie. Huit se sont terminés par la mort. Il en conclut que, dans cette affection, l'urobilinurie est beaucoup plus abondante que dans la grossesse normale. Quand l'état tend à s'améliorer, on constate un abaissement progressif du taux de l'urobiline : Cette opposition se dessine surtout les premiers jours du *post partum*, et permet de prévoir l'issue de la maladie.

Mort intra utérine du fœtus

Le même auteur (1) a eu l'occasion de pratiquer l'examen des urines dans neuf cas où la mort du produit de la conception reconnaissait des causes variées : endométrite, torsion du cordon, anémie pernicieuse, syphilis, placenta prævia et gémellité (?). Il conclut que dans les premiers jours qui suivent la mort du fœtus, l'urobilinurie descend à un taux inférieur à celui qu'elle atteint à une même époque d'une grossesse normale, puis s'élève très fort pour atteindre un maximum à la fin de la 3^e semaine, pour redescendre ensuite.

Avant la publication de ce mémoire, l'auteur avait

(1). Rivista clinica et Centralbl. f. Gynæk, 1901.

annoncé dans une simple note que l'urobilinurie était un signe certain de la mort de l'enfant. On voit quelles restrictions il convient d'y apporter, d'autant plus qu'on ignore, quand une femme se présente, si le fœtus est mort depuis longtemps ; l'urobilinurie ne peut donc servir à un diagnostic précoce. De plus, on peut avoir des urobilinuries très intenses alors que l'enfant est vivant ou au contraire constater leur absence quand le fœtus est mort ou macéré, ce qui se présente chez les grandes albuminuriques.

L'urobilinurie ne peut donc pas servir au diagnostic clinique de la mort du fœtus.

Autres Maladies. — Dans la *môle hydatiforme* Hoppe Seyler (1) a trouvé une énorme élimination d'urobiline ; mais il y avait hémorragie intra-utérine. Dès que le sang fut évacué son élimination diminua rapidement.

Dans les ruptures de grossesse tubaire, et hématocele rétro-utérine et en général toutes les hémorragies, l'urobilinurie est toujours très marquée et proportionnelle à la quantité de sang détruite.

Vomissements incoercibles. — Dans tous les cas de vomissements incoercibles, à la deuxième et surtout à la troisième période, il y a une urobilinurie intense. Elle est du plus mauvais pronostic, et commande l'intervention (2).

(1) Virchow Archiv. 1891. Bd 124 p. 30.

(2) Dirmoser Hypermesis Gravidarum-Wiener Med. Woch. 20 février 1897. Méttey Thèse. Paris, 1904.

Allaitement. — Chez la femme qui allaite, la moindre fatigue, le plus léger état fébrile amène une urobilinurie très abondante (1); chez la nourrice, il existe une stéatose particulière du foie (2), qui fait que cet organe, en état de moindre résistance, ne joue plus son rôle d'arrêt. Ainsi doit s'expliquer cette urobilinurie.

UROBILINE DANS LE SANG DU FŒTUS. — Si on centrifuge immédiatement du sang recueilli à la section du cordon, on est étonné de voir la coloration très foncée du sérum.

Six fois sur dix, bien entendu chez des femmes normales, l'examen spectroscopique décèle de l'urobiline. Quelquefois le sang est laqué.

M. Bar (3) avait déjà constaté un fait analogue : chez une femme tombée progressivement dans le coma éclamptique, sans avoir présenté d'accès, il trouva de l'urobiline dans le sang du cordon, dans le sang de la mère et dans son urine : d'après lui deux hypothèses sont possibles : ou bien l'urobiline a traversé le filtre placentaire ou bien les toxines de la mère ont passé au fœtus et détruit chez lui une grande quantité de globules rouges : c'est cette dernière qui lui paraît de beaucoup la plus probable.

(1) P. Tissier (loc. cit.)

(2) De Sinety, de l'Etat du foie chez les femelles en lactation. Th. 1873.

(3) P. Bar et Daunay. Soc. d'obstétrique, 1903.

Depuis, MM. Gilbert et Lereboullet (1), et leur élève M^{lle} Stein ont étudié le sérum de la femme enceinte et du cordon, y ont recherché et même dosé la bilirubine. Il leur a paru que le sang du cordon contenait environ trois fois plus de pigments biliaires que le sang maternel ; ce qui n'a rien d'étonnant étant donnée l'imperméabilité des reins du fœtus : mais ils en ont conclu, ce qui est beaucoup plus discutable, à une cholémie maternelle d'origine fœtale. En d'autres termes, ces recherches entreprises dans le service du P^r Pinard leur feraient admettre que « la bile de la mère appartient à l'enfant » ! Malheureusement ces travaux sont incomplets.

Dans aucun cas, la recherche de l'urobiline n'a été effectuée ni dans le sérum maternel ni surtout dans celui du cordon, autant que j'ai pu m'en convaincre en lisant la thèse de M^{lle} Stein. Si elle est mentionnée une fois (page 102), c'est par suite d'une erreur d'impression où le mot urobiline remplace celui de bilirubine.

Admettre cette cholémie maternelle d'origine fœtale, semble difficile, d'autant plus, que la cholémie n'est en général nette chez l'enfant, qu'après la section du cordon (l'ictère survient vers le 3^e jour). Si le pigment de Jaffé avait été recherché

(1) Gilbert, Lereboullet et M^{lle} Stein. Recherches comparatives sur la cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né. Soc. Biol., 27 juin 1903. M^{lle} Stein, Cholémie familiale et grossesse. Thèse Paris, 1903.

les conclusions auraient pu être totalement différentes.

Ictères du Nouveau-né (1). -- Depaul, Bauzon, Porak, etc., admettaient que l'ictère *idiopathique* du nouveau-né résultait de la destruction globulaire. P. Lereboullet (2), qui soutient toujours sa théorie de la cholémie familiale, admet que la destruction globulaire marquée, qui se produit dans les premiers jours qui suivent la naissance facilite la production de bile. » Cet auteur qui recherche systématiquement la bilirubine dans le sérum, semble négliger aussi systématiquement l'examen de ce liquide au point de vue urobiline. Aussi ses résultats sont-ils au moins discutables. Dans l'urine en général, il y a acholurie. Les nouveaux-nés éliminent très peu ou presque pas d'urobiline : D'après l'auteur cela s'explique facilement par l'absence de pouvoir réducteur du rein à cette époque. A cette simple hypothèse, il est plus simple de substituer un fait bien connu et prouvé par l'analyse des urines des nouveaux-nés : si les pigments ne passent pas, c'est que le rein est imperméable.

Dans les ictères *infectieux*, la recherche de l'urobilinurie n'a pas souvent été pratiquée. Les descriptions des auteurs, mentionnaient la coloration acajou des urines, leur réaction hémaphéique : Il est donc probable que l'urobilinurie doit être marquée aussi bien que chez l'adulte.

(1) Voir l'article de M. Rénon, dans le *Traité des Maladies de l'enfance*, t. II.

(2) P. Lereboullet, *Gaz. heb.*, 21 nov. 1901. *Soc. Biol.*, 26 juillet 1902.

TROISIÈME PARTIE

Etude pathogénique

CHAPITRE PREMIER

Origine de l'urobiline

Nous connaissons les rapports unissant l'urobiline avec les autres pigments, nous savons qu'elle peut dériver directement ou indirectement de l'hémoglobine ou de la bilirubine. Mais où se fait cette transformation dans l'organisme ? C'est la question la plus discutée.

Les théories émises se résument en cinq principales :

1° THÉORIE HÉPATIQUE : *L'urobiline est le produit de sécrétion de la cellule hépatique malade.*

2° THÉORIE INTESTINALE : *Elle se forme dans l'intestin aux dépens des pigments qui y sont apportés.*

3° THÉORIE HÉMATIQUE : *C'est un produit de destruction des globules sanguins.*

4° THÉORIE HISTOGENE OU PIGMENTAIRE : *Elle résulte de la transformation des pigments biliaires dans les tissus.*

5° THÉORIE RÉNALE : *Elle est formée par l'épithélium rénal aux dépens des pigments biliaires en circulation dans le sang.*

On remarquera que nous ne citons pas la théorie hépato-intestinale, qui, d'après nos classiques, est admise couramment à l'étranger, notamment en Allemagne. En voici la raison : nos auteurs englobent à tort, dans une même explication, la formation de l'urobiline et la pathogénie de l'urobilinurie. Ils sont alors forcés de nier certaines origines au pigment, parce que son existence n'est pas, dans ces cas, constatée dans l'urine. Il y a lieu d'envisager séparément ces deux points : d'une part, la production ; de l'autre, l'élimination du pigment ; l'urobiline peut être détruite dans l'organisme, comme l'est le sucre par exemple, sans qu'il y ait urobilinurie. La distinction semble capitale. Nous n'envisageons, dans ce chapitre, que l'origine du pigment. Or, dans la théorie hépato-intestinale, le foie n'intervient en rien dans cette production : Celle-ci se fait dans l'intestin, le foie malade la laisse passer comme le rein lésé laisse transsuder la sérine. La théorie hépato-intestinale ne fait donc que donner la raison de l'urobilinurie. A ce titre, nous la retrouverons dans le chapitre suivant. Nous verrons que, quelle que soit l'origine de l'urobiline, son élimination est sous la dépendance de deux organes : le rein et le foie.

BIBLIOGRAPHIE. — Outre les ouvrages cités, consulter :

G. VANNINI. — Sull' Urobilinuria. Studio critico. Boulogne, 1897.

TARRUELLA. — Sobre la urobilinuria. Barcelone, 1897.

MEINEL. — Sur la genèse de l'urobilinurie. Centralbl. f. inn. méd., 2 mai 1903.

VAN LEERSUM. — Over den Orspong van het urobiline. Nederl. Tijdsch. voor Geneesk., 8 juin 1899.

PELLACANI. — Pathogénie de l'urobiline. *Gaz. de osp.* Milan, 1885.

GIARRE. — Pathogénie de l'urobilinurie. *Lo Sperimentale* 4, p. 81.

GIARRE. — Genèse de l'urobiline, Acad. med. fis. Fiorentina 14 janvier 1897.

GIARRE. — Pathogénie de l'urobiline, id., 12 février 1896.

HARLEY. — Formation de l'urobiline. *Brit. méd. Journ.*, 3 oct. 1897.

VIGLEZIO. — Pathogénie de l'urobiline. *Lo Sperimentale* XLV. 3 et 4.

REALE. — Sur l'urobiline. *Rivista clinica e terapia* 4, p. 171, 1897.

BECK. — Formation de l'urobiline. *Wiener Klin. Woch.*, 29 août 1896.

GOUGET. — L'insuffisance hépatique. Coll. Léauté.

ROGER. — Physiologie normale et pathologique du foie. Coll. Léauté.

BLUMENTHAL. — Pathologie des Harnes. Berlin, 1903.

I^o Théorie hépatique

L'origine hépatique de l'urobiline, est habituellement admise en France, depuis les travaux du

Professeur Hayem (1) et la thèse de son élève Paul Tissier (2). Ce dernier l'expose en ces termes : « l'urobiline est le pigment du foie malade, de même que la bilirubine est celui du foie sain. Comme celle-ci, l'urobiline est sécrétée par les cellules hépatiques, et comme celle-ci, et même plus facilement encore en raison de sa diffusibilité plus grande susceptible d'être résorbée ». Ainsi que l'a dit le Professeur Hayem « l'urobiline est le pigment du foie malade ».

Par quel mécanisme?... Est-ce une insuffisance du foie, incapable de mener à l'état de bilirubine l'hémoglobine amenée en excès ? Certains faits cliniques d'urobilinurie avec destruction globulaire exagérée, où tout porte à faire supposer l'intégrité du foie, pourraient faire pencher vers cette hypothèse. Est-ce une réduction de la bilirubine en présence de la graisse contenue dans les cellules du foie ? M. Hayem ne se prononce pas. Les deux hypothèses lui paraissent cliniquement pouvoir être soutenues. Les preuves avancées en faveur de cette théorie, sont les suivantes :

1° Elle est basée sur la triple constatation de l'urobiline dans le sérum, la bile et l'urine et sur l'existence de lésions du foie à l'autopsie, alors

(1) Hayem. — *Du sang et de ses altérations*.

Recherches cliniques sur l'urobilinurie. Soc. méd. 22 juillet 1887 et gaz. Hôp. 1887. n° 32 et 33. De la cholémie. Gaz. hebd. 1902, n°s 74 et 75.

(2) Thèse Paris 1889 et *Gaz. des Hôpitaux* 1891.

qu'on constate de l'urobiline dans la vésicule biliaire.

2° La bile contient une plus ou moins grande abondance d'urobiline, en rapport avec l'intensité et l'étendue des lésions hépatiques : dans un cas même, cité par Tissier, l'urobiline était le seul pigment contenu dans la vésicule (voir II^e partie).

La clinique, d'autre part, nous montre que dans les affections du foie, on trouve des quantités considérables d'urobiline dans les urines.

Voilà les arguments invoqués. Il semble que l'origine de l'urobiline, dans le foie, ne puisse être niée dans beaucoup de cas.

Mais cette théorie peut et doit-elle toujours être admise ?

I. D'après ces auteurs, le foie malade n'arrive plus à former des pigments biliaires. « Le foie malade, dit Tissier, fabrique des pigments de plus en plus inférieurs, à mesure que le degré de sa lésion est plus avancé, et il peut arriver un moment où il ne peut même plus fabriquer d'urobiline. »

Cependant, il nous semble, avec Clarens, qu'on ne peut dire avec Hayem, que la fabrication de l'urobiline est plus facile que celle des pigments biliaires. » L'urobiline représente, en effet, un stade de réduction de l'hémoglobine plus avancé que le pigment. « On ne conçoit pas le foie, organe spécial de réduction de l'hémoglobine en pigment biliaires, dépassant le but parce qu'il est insuffisant. Com-

ment cet organe qui n'arrive plus à former l'urée, à arrêter le sucre, arriverait-il à donner des produits de réduction plus avancés que ceux qu'il donne normalement dans sa fonction biligénique (1 » (Clarens). Remarquons encore que dans les épanchements sanguins, etc., on voit le pigment sanguin se transformer en urobiline, en passant par le stade pigment biliaire. L'urobiline semble donc un degré de transformation plus avancée.

Kolisch (2) fait de plus remarquer que, dans les lésions destructives les plus graves du foie, la bilirubine est produite en quantité suffisante. Pour admettre la théorie hépatique, il faudrait, selon lui, qu'il fût prouvé que, dans certaines affections du foie, l'urobiline est secrétée en lieu et place de la bilirubine. Ce qui plaide encore contre la théorie hépatique, est l'absence d'urobiline urinaire dans les cas d'acholie, et son retour, dès que la bile a de nouveau accès dans l'intestin. L'auteur, on le voit, penche vers la théorie intestinale.

II. Pour admettre l'origine hépatique, on est obligé de nier la formation de l'urobiline dans l'intestin : M. Tissier s'en débarrasse par le raisonnement suivant : Si la théorie intestinale était exacte, on ne s'expliquerait pas que, normalement, l'urine ne contient pas d'urobiline, celle-ci était toujours en grande quantité dans les fèces. »

(1) Origine de l'Urobiline. Th. de Toulouse, 1903.

(2) Kolisch, Club. méd. de Vienne, 1897, 3 nov.

Or, le chapitre d'où sont tirés ces lignes est intitulé : ORIGINE de l'urobiline excrétée par l'urine. Il y a là une contradiction. En réalité, il y a deux termes distincts, la formation de l'urobiline, et son élimination. Et, cependant, dans l'explication de M. Tissier, ils sont confondus. Qui nous empêche d'admettre que le produit, formé dans l'intestin, résorbé par la muqueuse est ensuite détruit dans l'organisme sain, dans le foie par exemple? L'auteur reconnaît que les fèces en contiennent toujours une grande quantité. Comment concilier ce fait avec la théorie de sa formation dans le foie?

C'est bien simple, dira-t-on, le foie déverse l'urobiline formée dans l'intestin (1) : mais alors pourquoi n'observe-t-on pas constamment de l'urobilinurie puisque la bile en contient une aussi grande quantité? Dans un cas, comme dans l'autre, la théorie hépatique ne satisfait pas.

III. Dans l'énumération des différentes affections où on rencontre l'urobilinurie, les auteurs reconnaissent que, dans beaucoup de cas, il y a déglobulisation intense et ils sont alors forcés d'admettre, à priori, que le foie est probablement malade. Il y a là une question de principe puisque pour prouver que le pigment vient du foie malade, ils se basent précisément sur sa présence dans l'urine pour dire que l'organe est lésé. Enfin, il y a des

(1) Fait contraire à l'observation : la bile ne contient que fort peu d'urobiline, et celle-ci ne se rencontre dans l'intestin qu'à partir du tiers moyen de l'intestin grêle (voir théorie intestinale).

cas où certes, la valeur fonctionnelle du foie ne paraît pas devoir être incriminée. De ce côté encore la théorie hépatique nous semble en défaut. Cependant, il nous faut ajouter, que même dans les cas où il s'agit que d'une destruction globulaire, le foie joue un certain rôle et son insuffisance peut parfois être invoquée dans la genèse de l'urobilinurie. Les travaux de l'Ecole de Dorpat (1) ont, en effet, montré qu'un extrait de cellules hépatiques n'agissait sur la substance colorante du sang qu'en présence de glycogène. En son absence, elle reste inattaquée. Le foie insuffisant se trouve donc dans l'impossibilité de transformer les pigments sanguins au moins complètement, et il peut très bien ne s'arrêter qu'au stade urobiline sans détruire celle-ci à son tour. On trouve encore une autre preuve indirecte de cette action dans les travaux de Auscher et Lepique (2). Les pigments sanguins, pour se transformer en urobiline, doivent perdre leur fer. Or, après injection de 500 gr. de sang dans le péritoine d'un chien, ces auteurs ont trouvé le foie et la rate chargés d'un pigment ferrique qu'ils dénomment rubigine. Il est donc rationnel d'admettre que, même dans le cas où il ne s'agit que d'une urobilinurie consécutive à l'hématolyse, ce pigment se soit formé

(1) Dissert. Inaugur, de Schwartz (1888), Authen (1889), Fick (1891) Hohnlein (1891) in Mahly's Jahreshb.

(2) Auscher et Lepique, *Arch. Phys.* 1896, *Soc. Biol.* 12 fév. 1898.

dans le foie sans qu'on doive toutefois en faire un pigment du foie malade.

Avant de poser une conclusion définitive, examinons le pour et le contre des autres théories.

II. — Théories intestinales

Les théories, reconnaissant à l'urobiline une origine intestinale, on pourrait mieux dire *digestive*, sont multiples.

1° La plus ancienne est la suivante : la bilirubine déversée dans l'intestin se transforme en urobiline au contact des sucs intestinaux.

2° Une seconde (Salkowski, Fr. Müller, Leube, Beck, F. Blumenthal), admet que ce sont les bactéries et non les sucs intestinaux qui opèrent cette transformation.

3° Une troisième émise par Hoppe Seyler attribue la formation du pigment à l'action des sucs digestifs, non plus sur la bilirubine, mais sur l'hémoglobine introduite par l'alimentation carnée.

4° Une dernière enfin se rapproche de celle-ci : c'est l'origine stomacale de l'urobiline récemment soutenue par Meinel.

Étudions d'abord les deux premières, qui doivent représenter un mode habituel de transformation des pigments biliaires.

1° La réduction des pigments biliaires déversés normalement dans l'intestin, donne de l'urobiline, soit par action des sucs digestifs, soit sous l'influence des bactéries.

Cette affirmation est basée sur les preuves suivantes :

1° La coloration normale des matières fécales est due à de l'urobiline, qui a reçu ici le nom particulier de stercobiline ; ce fait reconnu depuis Vanlair et Masius, est le point de départ de la théorie.

Mya, après ses expériences *in vitro*, et ses constatations sur le tube digestif d'animaux de laboratoire, conclut que l'urobiline commence à se former dans le tiers moyen de l'intestin grêle : Le tiers supérieur contient des pigments biliaires seuls, le tiers moyen de la bile et de l'urobiline, le [dernier tiers de l'urobiline. Le gros intestin contient presque exclusivement cette dernière. « Les conditions qui président à la formation d'urobiline, existent dans toute la longueur de l'intestin, mais vont progressivement croissant jusqu'à la valvule de Bauhin. Elles ne sont pas réalisées dans l'estomac dont le contenu est acide, et paraissent liées à la présence du suc pancréatique. La transformation résulte pour lui « de l'activité biologique des micro-organismes et certainement au bacille de la putréfaction de l'albumine de Bienstock. »

Krukenberg (1) est du même avis : « Avec l'intervention des microbes, se produisent dans les intestins des substances qui ne résultent pas d'une

(1) Heidelberg 1888. Gundress der Medrusch. Chemisch. Analyse.

digestion enzymatique; les principales sont l'indol et l'hydrobilirubine (urobiline). » Ces microbes ont une action réductrice très nette, ils produisent de l'hydrogène naissant, par putréfaction de l'albumine, ainsi que le prouve encore la formation d'acide butyrique dans l'intestin (Bargellini).

Salkowski (1) et F. Müller (2) font également intervenir l'action des anaérobies sur la bilirubine : L'absence des bactéries dans l'intestin du nouveau-né explique d'après eux l'absence d'urobilinurie. Au 3^e jour, l'urobiline apparaît dans l'urine. A ce moment, on constate des microbes dans le tube digestif.

Beck enfin (3) a montré que, *in vitro*, les microbes transformaient la bilirubine en urobiline.

2^e Les analyses de Riva (4) lui ont montré que l'abondance de l'urobiline dans l'urine était parallèle à celle de la stercobiline dans les fèces.

3^e Une observation de Beck paraît assez probante, dans un cas de fistule biliaire, il trouva une certaine quantité d'urobiline dans la bile sécrétée; liant alors le cholédoque, il vit l'urobiline disparaître, pour reparaitre après ingestion stomacale de bilirubine.

(1) Salkowski *loc. cit.* p. 858.

(2) Fr. Müller. 70^e Jahresh. der Schlesisch. Gesellschaft für Vaterl. Cultur et Virchows Annalen, Arch. Bd CXXXI suppl.

(3) Beck. — Formation de l'urobiline. Wiener Klinik Woch. 29 avril 1895.

(4) Riva. Voir plus loin.

Giarre (1) injecta de la bile de bœuf, porc et homme, dans une anse grêle de chienne. L'injection de la bile de bœuf seule donna de l'urobilinurie, mais il y avait eu une discrète hémorrhagie intrapéritonéale ce qui détruit la valeur de l'expérience. En effet, la production d'une légère hémorrhagie péritonéale exécutée à titre de contrôle, donna aussi de l'urobilinurie sans qu'il y eut injection de bile préalable.

4° L'urobilinurie, manque le plus souvent au cours des ictères par rétention, pour apparaître quand les voies biliaires redeviennent perméables. Gerhard (2) reconnaît que c'est là un excellent argument : Tant que le cholédoque laisse passer la bile, on trouve dans l'urine de l'urobiline et de la bilirubine. Or, dès que le canal est complètement obstrué, les urines ictériques ne contiennent plus d'urobiline, mais de la bile seule : Si, à ce moment, comme l'a fait Müller, on introduit dans l'estomac du malade, de la bile de porc, l'urobiline apparaît dans les matières fécales et les urines.

Riva (3) a fait, en outre, l'intéressante constatation que dans l'atrophie jaune aiguë du foie, et l'intoxication phosphorée, l'urobiline manque dans l'urine quand elle est absente de l'intestin.

(1) Contributo sperimentale allo studio della genesi della urobilinuria. Acad. florent. 42-1, 1897.

(2) D. Gerhard. — U. Urobilin. Zeitschrift für Klinische. Medic. 1897, p. 303.

(3) Riva. — Sulla Pathogenesi dell'Urobilinuria. La Scuola Italiana di clin. Medica et Centralbl. f. innere med. 18 p. 909.

Riva et Zoja. — Sulla bilina nelle feci e nelle urine 1888.

5° Contrairement à ce qu'avance Tissier, tout ce qui produit la coprostase (l'opium par exemple), ou exagère les fermentations intestinales augmente l'urobilinurie. C'est ce que Gerhardt a bien constaté dans un cas de constipation chronique. Les conclusions d'un travail de Bargellini (1), élève de Mya, sont en faveur de cette opinion.

Selon lui, la simple parésie intestinale ne cause pas l'urobilinurie, les infections intestinales, la fièvre typhoïde, la coprostase contribuent à la produire. Par contre la désinfection du tube digestif la diminue. D'ailleurs, cet auteur reconnaît que ce processus n'explique pas tous les cas.

6° La véritable preuve de la formation de l'urobiline dans l'intestin et de sa résorption par la muqueuse, serait sa présence dans le sang des veines mésentériques. Malheureusement sur le cadavre, cette recherche serait sans valeur. Elle ne peut de même être pratiquée sur des animaux de laboratoire, qui, comme le chien, ont normalement de l'urobiline dans la bile. Il faudrait s'adresser à l'homme vivant, ou pouvoir examiner un supplicié immédiatement après la mort, ce qui est impossible.

Néanmoins la pathologie nous en fournit une preuve presque directe. C'est la constatation de l'urobiline dans le liquide d'ascite due à l'hypertension portale : Ce liquide représente la transsudation du sérum du

(1) Bargellini. — Sui Rapport della Urobilinuria colle condizioni del tubo intestinale. *Lo Sperimentale* 1892, p. 119.

sang chargé des produits de résorption de l'intestin, et avant le passage dans le foie. Le fait a été souvent signalé dans les cirrhoses (voir Thèse Léopold Lévi). Mais, il est surtout significatif, quand cette hypertension portale ne reconnaît pas sa cause dans une affection hépatique.

Aussi je ne veux retenir de mes examens de liquide ascitique que l'observation suivante, recueillie à la Pitié dans le service de D^r Darier: Il s'agissait d'une femme de 48 ans atteinte autrefois de péritonite tuberculeuse, pour laquelle elle fut laparotomisée. L'affection guérit, laissant des tractus fibreux, gênant la circulation porte. D'où ascite abondante qu'il était nécessaire de ponctionner tous les cinq jours. On retirait alors 11 à 14 litres de liquide jaune citrin. Ce liquide donnait au spectroscope très nettement la bande d'absorption de l'urobiline sur faible épaisseur, sans qu'il fut nécessaire d'ajouter d'oxydant. La réaction de Riva a constamment été positive.

Ce cas semble tout à fait démonstratif. Dans bien d'autres ponctions d'ascite pratiquées pour des affections diverses (celles du foie étant mises de côté), par exemple cancer péritonéal, tuberculose, etc., j'ai trouvé de l'urobiline. Ces constatations ne sont pas d'accord avec celles de M. Herscher, elles ont au moins le mérite d'avoir été faites sans idée préconçue.

L'urobiline peut donc être formée dans l'intestin, et résorbée par la muqueuse. Par quel processus? faut-il admettre que les microbes ou les sucs digestifs opèrent cette transformation. La réponse est difficile, ne retenons donc pour le moment que ce point, qui nous semble acquis, que dans l'intestin se

forme normalement l'urobiline aux dépens des pigments biliaires. Voyons maintenant quelles sont les objections:

Objections à la théorie intestinale. — 1^o Nous en avons déjà rencontré une, à propos de la théorie hépatique: l'urine ne contient pas toujours de l'urobiline, alors que celle-ci se trouve en quantités considérables dans les fèces. Elle a déjà été réfutée: l'urobiline produite dans l'intestin peut être détruite dans l'organisme sans être éliminée.

2^o Le parallélisme entre l'abondance de l'urobiline urinaire et fécale est inconstant: la réponse est facile: l'intestin peut résorber plus ou moins de pigment selon la rapidité de cheminement des matières fécales. Une grande richesse de celles-ci en urobiline implique donc une pauvreté relative en pigment dans l'urine. D'autre part l'organisme peut transformer plus ou moins le pigment. Son évacuation par les matières fécales paraît d'ailleurs un mode de défense de l'organisme quand il ne peut s'éliminer autrement, ainsi qu'il résulte des constatations de Merletti dans les cas d'imperméabilité rénale. Nous aurons l'occasion d'en reparler à propos des conditions d'élimination du pigment. Nous pouvons donc conclure avec Blumenthal: « Il n'y a aucun doute que la source de beaucoup de cas d'urobilinurie ne soit dans l'intestin. »

3^o Mais même pour Gerhardt (1) partisan de cette

(1) D. Gerhardt. — Sur l'urobiline. *Zeitsch. für Klinische Médecin.* 1897 t. XXXII p. 303.

théorie, toute urobilinurie ne reconnaît pas cette pathogénie. Dans les cirrhoses l'urobilinurie est très marquée au point qu'il est impossible de ne pas admettre une relation de cause à effet. On a objecté en faveur de la théorie intestinale, que dans les maladies hépatiques il y avait hypersécrétion de pigment biliaire et par conséquent qu'il y avait beaucoup plus d'urobiline formée dans l'intestin. Or, d'après Gerhardt, cette explication n'a plus de valeur si on l'oppose à des chiffres. D'après ses analyses, chez un convalescent, par exemple, l'urobiline de l'urine journalière représente $\frac{1}{7}$ de celle des selles. Dans un cancer hépatique sans ictère le rapport égale $\frac{1}{3}$. Chez un malade non hépatique $\frac{1}{40}$. Chez les constipés, il croit pouvoir prouver que la teneur de l'urine en urobiline n'est pas sous la dépendance de la quantité de pigment contenu dans l'intestin : Dans un cas de typhlite (1), constipée à l'aide d'opium pendant deux semaines, il trouve les deux premiers jours seuls fébriles, une urobilinurie considérable, 327 et 20 à 21 milligrammes. Les jours suivants elle reste entre 14 et 16 milligrammes. Or la première selle (16^e jour) contenait 1228 milligr. d'urobiline, malgré cela le même jour l'urine n'en contenait que 96.

Cette objection est-elle sérieuse ? Nous ne le croyons pas ; le fait d'avoir dans l'urine une quantité A d'urobiline, implique-t-il la nécessité d'en trouver

(1) Appendicite ?

une quantité A' identique dans le tube digestif? Non; ne peut-il pas y avoir en quelque sorte, un balancement entre les deux voies d'élimination. Ce qui passe par le tube digestif n'est pas éliminé par le rein. Encore une fois, il y a lieu de distinguer deux choses, la formation du pigment, et son élimination. C'est pour cette dernière que nous aurons à faire intervenir le foie : si celui-ci est insuffisant l'urobiline résorbée de l'intestin ne sera pas détruite et les urines contiendront plus d'urobiline que dans toute autre affection. Telle est la réponse à l'argumentation de Gerhardt.

LA THÉORIE DE HOPPE SEYLER (1), attribuant la formation de l'urobiline aux dépens de l'hémoglobine introduite par les viandes, peut être soutenable dans certains cas. Elle est basée sur les constatations de Grimm et F. Gerhardt sur l'augmentation de l'urobilinurie par le régime carné. Mais il est impossible de généraliser, puisqu'en dehors de cette alimentation, on observe de l'urobilinurie. D'ailleurs on peut objecter que si certains aliments l'exagèrent, c'est qu'ils provoquent plus que d'autres un afflux de bile, ou encore que leur digestion étant plus lente, le ralentissement dans la production du chyme facilite la résorption du pigment.

La théorie gastrique. — A peu de partisans. Elle

(1) Hoppe Seyler. — Berlin, chem. Bericht 1874. p. 1066.

repose sur les constatations de Meinel (1), qui a trouvé de l'urobiline dans l'estomac.

Le fait est passible des mêmes observations que dans le cas précédent.

Mya, a trouvé des vomissements contenant de l'urobiline, mais l'occlusion intestinale expliquait facilement leur genèse.

En tout cas l'origine gastrique ne doit être considérée que comme un mode exceptionnel.

Pour terminer ce qui a trait à la théorie intestinale, nous pouvons donc conclure avec Kolisch *que si elle n'explique pas tous les faits observés, du moins il nous faut l'admettre comme processus physiologique habituel.*

3^o Théorie histogène.

L'urobiline naît dans les tissus par réduction du pigment biliaire qui s'y est déposé.

Cette théorie, encore qualifiée de PIGMENTAIRE, a été soutenue par Kunkel (2), Cordua, Quincke, Kiener et Engel. J. Clarens a essayé, en 1903 (3), de la remettre en honneur. Patella et Accorimboni (4) tendent aussi à l'admettre.

1^o Tous les tissus sont réducteurs : le sang, le

(1) Meinel. Sur la genèse de l'urobilinurie. *Zentralbl. f. inn. méd.*, 2 mai 1903. — Sur la présence et la formation d'urobiline dans l'estomac de l'homme. *Id.* 28 mars 1903.

(2) Kunkel. — *Virchow's Archiv*, t. LXXIX, 1880.

(3) J. Clarens. — Etude critique des différents théories sur l'origine de l'urobiline. *Th.* Toulouse, 1903.

(4) Quincke. — Contribution à l'Etude de l'ictère. *Virchow's arch*, LXCIV.

muscle réduisent les composés oxygénés *in vitro* (expériences de Hélier. C. R. Ac. Sc. 13 mars et 24 avril 1899). La constatation de l'urobilinurie au stade de régression de l'ictère, s'explique par la réduction de la bilirubine dont sont imprégnés tous les tissus.

2° Cordua se basant sur les expériences de Langhans qui avait démontré que les globules rouges du sang extravasé, se fixent sur le tissu conjonctif, injecte du sang dans la cavité péritonéale et constate sa transformation en urobiline.

3° Jaffé injectant de la bilirubine à des chiens, après deux insuccès d'ailleurs, obtient une urobilinurie notable dans une dernière expérience.

4° L'expérience de Ehrlich, consistant à faire pénétrer du bleu d'alizarine, dans le sang d'un animal vivant, montre que si le sérum reste coloré, les tissus, par contre, sont incolores, surtout les tissus glandulaires. Ce fait prouve leur pouvoir réducteur.

5° On peut constater dans certains cas pathologiques, la réduction des pigments biliaries en urobiline : ainsi le liquide céphalo-rachidien d'un ictérique par exemple, « le premier jour est vert, et donne la réaction de Gmelin et le spectre des pigments biliaries ; deux jours après, la réaction de

(1) Patella et Accorimboni. — L'urobilinurie dans l'ictère. Arch. ital. clin. med. 1891.

(2) Kiener et Engel. — Condit. pathogén. de l'ictère et l'urobilinurie. Arch. Phys. 1887 n° 6. et Soc. Biol. 1897.

(3) Sur les rapports de l'urobilinurie et de l'ictère. Soc. Biol., 9 août 1887, 6 oct. 1888.

(4) Bordoni. — Sulla téorie pigmentaria dell' Urobilinurie Siena, 1893.

Gmelin a disparu à son tour, et l'on obtient seulement de l'urobiline; celle-ci disparaît à son tour ». (Milian).

6° Dans les faits pathologiques, on observe encore de l'urobiline dans le sérum d'individus présentant précédemment de la bilirubine, surtout si le rein est imperméable.

Tels sont les arguments invoqués. D'après l'interprétation de MM. Kiener et Engel, cette transformation serait l'expression de la défense de l'organisme contre l'empoisonnement biliaire.

Voyons les objections.

1° Si la théorie s'appliquait à tous les cas, il faudrait admettre que chaque fois qu'il y a urobilinurie, il y a imprégnation préalable des tissus par les pigments biliaires. Or M. Tissier a fait remarquer depuis longtemps à la suite de son maître Hayem, qu'il y a souvent urobilinurie sans ictère. Cette constatation est des plus fréquentes.

2° Dans la peau d'ictériques, Hayem et Winter ont recherché en vain l'urobiline. Ils n'ont trouvé que des pigments vrais.

3° Dans certains ictères intenses, il n'y a pas d'urobilinurie.

4° L'expérience de Cordua ne prouve rien en faveur de cette théorie, puisqu'il s'agit d'injections de sang et non de pigments biliaires, que de plus cette injection n'est pas interstitielle, dans un tissu mais à la surface de l'endothélium péritonéal.

A ces objections, sauf cette dernière, il est facile

de trouver une réponse. L'urobilinurie, qu'on constate à la fin et au commencement des ictères biliphéiques ne peut être niée. Les partisans de la théorie intestinale lui ont trouvé une explication suffisante, pour le cas d'ictère franc par obstruction. Par contre les nombreux cas d'urobilinurie au cours des ictères chroniques légers (ictère dyspeptique de Hayem, ictère acholurique et cholémie familiale de Gilbert et Lereboullet, etc.) ne peuvent reconnaître cette origine : dans ces états chroniques, les pigments biliaires sont, petit à petit, détruits, dans les tissus, et éliminés par l'urine sous forme d'urobiline. Ces auteurs admettent que la réduction se fait dans le rein. La théorie rénale n'est, somme toute, qu'un cas particulier de la théorie histogène. Nous n'avons pas de raison suffisante pour admettre que cette réduction ne se fait pas tout aussi bien dans les autres tissus que dans le rein, comme nous l'exposerons.

La recherche négative de l'urobiline dans la peau d'ictérique par M. Winter, n'infirme pas la théorie, étant donné ce que nous savons dans la grande diffusibilité du pigment. Aussitôt formé dans les tissus, il pénètre dans la circulation pour s'éliminer : le fait de circuler sous forme de chromogène (urobiline réduite) est une preuve en faveur de la réduction active dans les tissus, puisque cette réduction va même jusqu'à détruire l'urobiline ! La peau peut n'être pas un milieu réducteur, alors que les autres tissus possèdent cette propriété à un

très haut degré; le pigment s'accumule dans les couches superficielles, cellules cornées, qui n'ont aucune tendance à le détruire ou le résorber. D'ailleurs, pourrait-on ajouter, si la peau est ictérique, c'est que la réduction n'est pas encore effectuée, puisque les pigments sont encore en nature. Mais il faut bien que cette bile qui imprègne tous les tissus s'élimine, et elle le fait en se transformant. Un cas de cancer hépatique sans ictère avec ascite contenant beaucoup de bilirubine et pas d'urobiline, est opposé par Gerhardt à la théorie pigmentaire. Il en déduit qu'on ne peut pas parler de transformation de bilirubine en urobiline hors du tube digestif. Ce fait ne gêne pas la théorie pigmentaire ou histogène puisqu'il ne s'agit pas de bile répandue dans les tissus. Ajoutons encore que les deux expériences négatives de Jaffé, citées plus haut, n'infirmant pas la théorie : l'urobiline formée aux dépens de la bilirubine injectée ayant pu être détruite dans l'organisme sans être éliminée par le rein. En résumé, il semble que dans certains cas bien définis, c'est-à-dire dans l'imprégnation biliaire prolongée, l'urobiline peut reconnaître son origine dans une transformation de la bilirubine par les tissus.

Cette théorie ne s'applique donc qu'à un petit nombre bien déterminé de cas, et ne saurait expliquer toutes les urobilinuries.

Théorie hématique

« *L'urobiline dérive directement des pigments sanguins détruits dans l'organisme* ».

Cette théorie est basée sur des constatations cliniques et expérimentales. On peut grouper dans deux catégories les faits tendant à la faire admettre.

1° Le sang épanché, c'est-à-dire ayant perdu sa vitalité, se transforme en urobiline.

2° La destruction des globules rouges dans le sang en circulation, par exemple au cours de certaines intoxications, produit ce pigment : l'urobiline est consécutive à l'hématolyse.

I. — Le sang épanché se transforme en urobiline.
Les faits suivants en sont la preuve.

a) Dans les vieux foyers d'hémorragies cérébrales, d'hématocèle rétro-utérine, etc., on constate la présence d'urobiline au bout d'un certain temps. Le fait a très souvent été observé (Hayem, Dick, Hoppe Seyler.) (1).

b) Dans les épanchements hémorragiques (pleurésie, péricardite, ascite) on trouve une quantité notable de pigment (Hayem, Stick, Ajello etc.).

c) Dans les hémorragies de toutes nature (Hémoptysies, apoplexie pulmonaire etc.) surtout dans celles qui se font dans les cavités communiquant avec l'extérieur, on observe de l'urobilinurie (Pieraccini).

(1) Voir pour ceci les observations II^e Partie.

d) Dans les hémorragies méningées, dans les fractures du crâne, Bard (1) (de Genève) a constaté la formation de pigments biliaires aux dépens du sang épanché dans le liquide céphalo-rachidien. Froin (2) d'autre part a trouvé dans les mêmes cas à plusieurs reprises de l'urobilinurie survenant du 6^e au 11^e jour. La non constatation de l'urobiline dans le liquide même n'infirme pas la théorie puisque celle-ci en vertu de sa grande diffusibilité peut être résorbée au fur et à mesure de sa production ; les constatations de Milian (3) d'ailleurs sont tout à fait concluantes. Cet auteur dans un liquide d'hémato rachis a observé les successions suivantes :

« Du premier jour, le liquide était limpide, au troisième il était jaune foncé et donnait manifestement la réaction de Gmelin, et le spectre des pigments biliaires. Un peu plus tard, la réaction avait disparu, et le liquide jaunâtre ne donnait plus que le spectre de l'urobiline. Le lendemain il n'y avait plus d'hématie ; tout spectre avait disparu. Pourtant dans le fond du tube où le microscope révélait une grande quantité de stromas globulaires jaunes nous retrouvons le spectre de l'urobiline. »

e) Les solutions d'hémoglobine abandonnées à elles-mêmes donnent de l'urobiline. Le fait est indéniable. Il est facile de le constater dans certains sérums laqués. La couleur pâlit de plus en plus ; au bout d'un certain temps on peut constater le spectre

(1) Bard. Soc. biologie 28 nov. 1903.

(2) Froin, Gazette des Hôpitaux, 12 nov. et 5 novembre 1903.

(3) Milian, Tribune médicale 4 juin 1904.

caractéristique du pigment de Jaffé qui, lui-même, disparaît au bout d'un certain temps. Enfin, nous avons vu (page 37) qu'il est facile *in vitro* de passer des pigments sanguins à l'urobiline.

Malgré cela, la théorie semble inacceptable à J. Clarens, pour l'excellente raison, dit-il, que le sang est un milieu oxydant et non pas réducteur (1), et que l'hémoglobine devient urobiline par réduction. Les expériences de cet auteur lui ont montré que l'hémoglobine, en présence d'oxygène, détruit l'urobiline. Elles n'infirment pas cependant la théorie : le sang vivant a seul ce pouvoir oxydant ; le sang épanché a perdu toute sa vitalité, il n'y a pas d'hématose, pas d'apport d'oxygène dans un vieux foyer hémorragique : c'est un tissu mort, qui agit tout autrement que le sang en circulation. D'autre part nous avons vu que les oxydants énergiques peuvent produire de l'urobiline aux dépens des pigments biliaires. Mac Munn l'a soutenu à plusieurs reprises. Rien ne nous empêche d'admettre que l'hémoglobine se transforme en urobiline en passant par le stade des pigments biliaires, puisqu'on trouve aussi bien ceux-ci dans les vieux foyers hémorragiques. Et que savons nous encore des processus d'oxydation et de réduction qui se pressent dans l'organisme ? Ce ne sont pas quelques expériences *in vitro* qui nous permettent d'en préjuger.

II. — *La destruction des hématies produit de l'uro-*

(1) En contradiction avec les Expériences de Hélier. Le pouvoir réducteur du sang. C-R Ac Sc. 1899.

biline dans le sang en circulation. Il suffit de se reporter aux observations cliniques pour voir que dans les affections déglobulisantes on observe la production d'urobilinurie. Mettant à part toutes celles où le foie peut être en cause, nous constatons ce symptôme dans les accès fébriles, la typhoïde, la malaria, la chlorose, l'anémie pernicieuse progressive et les intoxications sanguines. Quand on a pratiqué la numération globulaire, on a constaté que le taux d'urobiline était proportionnel à la destruction globulaire.

D'ailleurs, dans nombre d'affections où le foie peut être incriminé l'éclampsie puerpérale, par exemple, on trouve l'urobiline accompagnée d'autres pigments d'origine nettement sanguine. Comme la méthémoglobine, c'est l'indice certain de la destruction globulaire, ce qui nous permet d'invoquer celle-ci, du moins en partie, comme cause d'urobilinurie.

Les expériences de Poncet (1) mènent à la même conclusion. Injectant du sang défibriné sous la peau, il a trouvé de l'urobiline dans l'urine, sans pigments biliaires. Il admet que, dans les grands épanchements sanguins survenant après des traumatismes, l'urobiline reconnaît cette cause.

Les expériences de Ajello sont aussi confirmatives. La destruction du sang par des injections intra-veineuses a donné à Pellacani de l'urobilinurie. Tissier, en injectant à des animaux du sang d'autres individus, n'y a cependant pas réussi.

(1) De l'ictère hématique traumatique, thèse agrég. 1888.

Reale et de Renzi ont trouvé l'urobilinurie dans des cas d'hémoglobinuries paroxystiques.

Enfin, dans l'hématolyse expérimentale provoquée chez le lapin par injection intra-veineuse d'eau distillée, ou chez le chien par injection sous-cutanée de toluène diamine, Lesné et Ravaut (2) ont obtenu de l'urobilinurie et de la cholurie. Le sérum d'un lapin rendu globuleux pour le chien n'a provoqué que de l'urobilinurie.

Les arguments, tirés de la clinique et de l'expérimentation, ne manquent donc pas pour faire admettre l'origine hématique *de certains cas*.

Qu'on admette que la transformation de l'hémoglobine se fasse directement ou en passant par le stade de fragments biliaires, peu importe : ceux-ci étant formés aux dépens de l'hémoglobine, en dernière analyse, l'urobiline apparaît toujours comme un produit de destruction des globules sanguins. Aussi n'y a-t-il aucune raison de dire, comme M. le P^r Gilbert, que « l'origine hématique, pour admissible qu'elle soit théoriquement, n'est plus guère soutenue aujourd'hui ». De nombreuses et récentes publications prouvent le contraire.

5° Théorie de l'origine rénale.

En face des théories précédentes, ces dernières années en ont vu se dresser une dernière. *L'urobiline est formée par le rein aux dépens des pigments biliaries en circulation dans le sang.*

(2) Soc. biol., 14 déc. 1901.

Elle est due à Leube (1) de Wurzburg (1888) et a été tour à tour soutenue et combattue à l'étranger avant de nous parvenir.

C'est ainsi qu'en Italie, Mya, Patella, Giarre, Accorimboni font des expériences tendant à la soutenir. En Angleterre, Vaughan Harley (2) (1896) admet parmi les origines possibles à l'urobiline, « la théorie rénale dans laquelle les pigments biliaires sont réduits en urobiline en traversant l'épithélium rénal ».

En France, il n'en est pas question avant 1901. La théorie de Leube signalée simplement par Boix (3) avait passé complètement inaperçue. M. Tissier, ayant constaté à maintes reprises de l'urobilinémie, avait jugé inutile d'envisager l'hypothèse de la transformation des pigments biliaires au niveau du rein.

Ce n'est que depuis 1901 que M. le Pr Gilbert et ses élèves Herscher et P. Lereboullet, dans de multiples publications, se sont efforcés de l'opposer et de la substituer à la théorie hépatique presque universellement admise chez nous. Les théories actuelles, disent-ils, « admissibles peut-être dans quelques cas, ne nous paraissent pas pouvoir expliquer la très grande majorité des faits d'urobilinurie, et nous avons été conduits à en édifier une nouvelle, celle de la théorie rénale de l'uro-

(1) Leube, — Verh. Wurzburg, phys. med. ges. 1888, p. 120.

(2) Vaughan Harley, — *British Med. Journal*, 1896.

(3) Boix, — In Manuel de Médecine Debove-Achard.

biline qui seule rend compte de la plupart des cas d'urobilinurie. » En est-il bien ainsi ? Nous allons tâcher d'y répondre.

Exposé de la théorie (1)

Elle repose sur les constatations suivantes.

1) L'absence d'urobiline dans le sérum alors qu'il y a urobilinurie.

2) La présence d'urobiline dans le liquide ascitique « équivalent au sérum » alors qu'il y a urobilinurie.

3) La présence de pigments biliaires dans le sérum, dans les cas où il y a urobilinurie sans urobilinémie.

« Les théories classiques étant impuissantes à rendre compte de ce fait, comment peut-on l'expliquer ? Deux hypothèses se présentent à l'esprit : ou bien l'urobiline a pris naissance aux dépens des pigments biliaires au niveau du rein, ou bien elle est formée dans l'intérieur même de la vessie. Cette dernière n'est pas soutenable ; reste donc l'hypothèse de la transformation des pigments biliaires en urobiline. Tout concorde, faits théoriques et expérimentation, pour établir qu'il ne s'agit pas d'une simple hypothèse et que les choses se passent bien ainsi. »

(1) Gilbert et Herscher. — Origine rénale de l'urobiline. Soc. Biol. 28 juin 1902. L'urobilinurie. *Presse Médicale*, 3 sept. 1902.

Herscher. — Thèse de Paris, 1902.

Gilbert et Lereboullet. — L'urobilinurie dans la cholémie familiale. Soc. Biol. 26 juillet 1902.

En effet :

1^o La bilirubine traitée par l'amalgame de sodium donne de l'urobiline. La biliverdine et la cholétérine peuvent être transformées en urobiline par réduction.

2^o Le rein possède un pouvoir réducteur et hydratant prouvé :

a) Par l'expérience de Ehrlich (réduction du bleu d'alizarine dans la substance corticale).

b) Par les travaux de Abelous et Gérard qui l'attribuent à une action diastasique.

c) Par la constatation même de la transformation de bilirubine en urobiline in vitro, en présence de fragments de tissu rénal (Gilbert).

Une grosse objection se pose : dans l'ictère on trouve des pigments biliaires dans l'urine. En ce cas « il est permis de supposer que le rein recevant une trop grande quantité de pigments biliaires à éliminer est en quelque sorte stupéfait et perd son pouvoir réducteur. »

Telles sont les explications qui permettent à MM. Gilbert et Herscher d'admettre la formation d'urobiline au niveau du rein.

Critique de la théorie

Venant après tant d'autres, cette théorie fut enregistrée sans vives critiques, mais aussi sans enthousiasme. Et cependant elle n'est pas à l'abri d'objections sérieuses, même dans les points qui semblent le mieux établis. En somme elle ne représente

qu'un cas particulier de la théorie histogène qu'elle n'infirme pas. Par conséquent, les critiques faites à cette dernière lui sont donc applicables.

Mais reprenons un à un les arguments de ceux qui soutiennent l'origine rénale.

1^o « *L'absence d'urobiline dans le sérum alors qu'il existe de l'urobilinurie n'est pas douteuse.* »

Il est à cela une première remarque à faire : il ne s'agit pas d'un fait constant. Les auteurs de la théorie le reconnaissent eux-mêmes : « Si quelquefois l'urobiline existait dans le sérum, presque toujours elle manquait dans ce liquide » (Gilbert et Herscher)... « Parfois à la présence de pigments biliaires dans le sérum peut se joindre une petite quantité d'urobiline appréciable au spectroscope » (Gilbert et Lereboullet) (1). Cette constatation, surtout dans ces cas, est très gênante pour la théorie. M. Herscher, qui dit avoir examiné systématiquement le sérum de tous les malades du service du Dr Gilbert pendant seize mois, n'a pu relever que 57 cas conformes à la théorie nouvelle. Et cependant la constatation de l'urobilinémie n'est pas un fait rare : M. le Pr Hayem qui depuis longtemps pratique l'examen spectroscopique du sérum, l'a souvent mentionnée. Dans ses dernières leçons (2) il a même écrit « L'urobiline se voit plus fréquemment encore dans le sérum que dans l'urine ; elle y acquiert une tension beaucoup plus forte

(1) La cholémie familiale, *Sem. Méd.* 24 juillet 1901.

(2) Leçons sur le sang, 1900, p. 94.

car dans une couche d'urine de même épaisseur la raie n'est pas visible alors qu'elle est nette dans le sérum. » P. Tissier a fait les mêmes observations. Hanot et ses élèves ont souvent mentionné l'urobilinémie dans les affections hépatiques. Achard a même signalé de l'urobilinémie sans urobilinurie, ce qui ne va plus du tout avec la théorie rénale. A l'étranger nombreuses sont les constatations identiques (Voir II^e partie). Tout cela est en contradiction avec la théorie de M. Gilbert. Pourquoi donc dans ses multiples recherches trouve-t-il si rarement l'urobiline dans le sérum? Clarens (1) incrimine la technique : dans 52 observations sur les 57 choisies par M. Herscher, seul l'examen spectroscopique a été pratiqué sur une épaisseur de 6 à 7 millimètres ». En se servant d'un petit spectroscope à main, sans spectre de comparaison, il est évident que dans ces cas on ne peut pas apercevoir la bande d'absorption. Peut-être sur une plus forte épaisseur et avec un meilleur instrument les résultats anraient-ils été tout autres? M. Herscher reconnaît lui-même d'ailleurs que cette méthode est peu sensible : après addition d'une petite quantité d'urobiline à de l'urine il n'a pas pu la relever avec son spectroscope.

En second lieu, dans tous les cas cités, les urines étaient rares 4 à 500 cc. En les ramenant au taux normal, c'est-à-dire 1,500 cc. environ, y au-

(1) Thèse Toulouse, 1903.

rait-on encore trouvé de l'urobiline? Peut-être non et on n'aurait pas avancé alors qu'il y avait urobilinurie sans urobilinémie.

Il y a un argument à faire valoir, et ce n'est pas le moins important : comparons, en effet, les quantités de matériaux normaux contenus dans le sang et dans l'urine.

Alors que dans 1,000 gr. d'urine (normale) nous trouvons environ 26 gr. d'urée, 1,000 gr. de sang n'en contiennent (1) que 0,14 à 0,20. Ce qui revient à dire qu'une quantité donnée d'urine contient 100 à 150 fois plus d'urée qu'une même quantité de sang. Chez le chien, la différence est dix fois plus forte encore. L'acide urique n'existe dans le sang qu'en traces indosables, alors que l'urine en contient 0,500 par litre. Les sels minéraux (sauf les chlorures dont nous connaissons l'action particulière) existent dans l'urine sous une concentration dix fois plus forte que celle où ils sont dans le sérum. Les physiologistes admettent qu'il passe dans le rein environ 140 litres de sang dans les 24 heures. Les 1,500 grammes d'urine représentent en quelque sorte l'extrait de ces 140 litres : En d'autres termes, l'urine nous apparaît comme du sang concentré au 1/140 environ pour les matières extractives. Et dans le cas de maladie quand il n'y a émission que de

(1) Voir les nombreuses analyses de Quinquaud. De l'urée, Paris, 1897.

Au moment de l'apparition des grandes crises uréniques, le sang ne contient pas plus de 3 à 4 gr. d'urée par litre (Widal et Javal, Soc. Biol. 22 octobre 1904).

400 à 500 gr. d'urine, la concentration est beaucoup plus forte encore.

Or, l'urobiline n'existe dans l'urine qu'en faibles proportions : on l'évalue en centigrammes. Si nous admettons que ce corps suit la règle commune, il ne doit exister dans le sérum, qu'en des proportions de dix à cent fois plus faibles, c'est-à-dire, si minimales, qu'on ne l'y retrouve pas par les procédés d'investigation à notre portée.

Le fait de ne pas trouver d'urobiline dans le sérum, n'implique pas pour cela son absence de ce liquide. Ce que nous savons de sa grande diffusibilité nous permet de plus de penser que le sérum s'en débarrasse avec la plus grande facilité dès qu'il arrive dans le rein, et que dans les cas habituels elle n'y est pas retenue. Si le rein est imperméable, c'est tout autre chose, et alors on ne doit pas être étonné de le trouver dans le sang en plus grande quantité même que dans l'urine.

La pathologie nous fournit d'autres comparaisons. R. Lépine (1) a montré qu'il pouvait y avoir glycosurie sans hyperglycémie. On admettait depuis Cl. Bernard qu'il fallait 3 0/0 de sucre dans le sang pour qu'il y ait glycosurie. D'après les analyses de P^r Lépine, avec moins de 1 0/0, c'est-à-dire avec hypoglycémie, il peut y avoir glycosurie. On n'admet pas pour cela que c'est le rein qui forme le sucre.

(1) Lépine. Glycosurie sans hyperglycémie. *Lyon méd.* 23 nov. 1892.

Nous pouvons donc conclure que, de même que le rein ne fabrique ni l'urée, ni les urates, ni les phosphates, ni le glucose, mais qu'il les reçoit et les élimine, de même il est rationnel d'admettre qu'il en est ainsi pour l'urobiline pour les cas où sa présence en quantités trop minimales dans le sérum ne permet pas de la déceler, car dans d'autres elle est manifeste.

B. — « *Le liquide d'ascite ne contient pas d'urobiline alors qu'il y a urobilinurie.* »

M. le Pr Gilbert assimile ce liquide au sérum. Il est évident qu'une distinction s'impose. Il faut mettre à part toutes les ascites, chyleuses, lactescentes, etc., et toutes celles qui résultent d'un processus inflammatoire du péritoine (tuberculose, etc.) Pas plus que le liquide pleurétique, celles-ci ne peuvent être assimilées comme composition au sérum sanguin. Restent donc celles qui relèvent du « syndrome d'hypertension portale » qu'on peut par conséquent attribuer à une transsudation à travers les branches d'origine du système porte.

Première objection. Il s'agit d'une filtration faite en amont du foie. La non constatation d'urobiline n'infirmerait donc pas a priori la théorie hépatique, et par contre elle ne prouverait rien en faveur de la théorie rénale.

Deuxièmement, la plupart des auteurs qui ont recherché le pigment dans ce liquide sont ici en contradiction avec MM. Gilbert et Herscher. M. Gilbert lui-même a signalé l'urobiline dans l'ascite

de la cirrhose atrophique (1), M. Chauffard également; dans les observations de Léopold Lévi elle est plusieurs fois mentionnée; Quincke l'a rencontrée, et moi-même, plus heureux que M. Herscher, je l'ai constatée très nettement. Aussi son existence ne me paraît pas douteuse, et les deux cas négatifs de M. Herscher opposés aux précédents ne me paraissent pas suffisants pour faire admettre sa théorie.

III. — *Le troisième fait sur lequel se basent MM. Gilbert et Herscher est la présence de pigments biliaires dans le sérum dans des cas où il y a urobilinurie alors qu'il n'y a pas urobilinémie.*

Ils en déduisent que l'épithélium rénal transforme la bile en urobiline. Comme suite naturelle il faudrait en conclure, en bonne logique que tous les urobilinuriques ont des pigments biliaires dans le sang, et sont des cholémiques. Est-ce vrai ?

Prenons un sérum qui contient des pigments biliaires. Pour y rechercher l'urobiline que fera-t-on? On emploiera la méthode de Hayem basée sur la rapidité inégale de la diffusion de ces corps. L'urobiline qui est déjà en petite quantité dans le sérum, comme nous l'avons vu plus haut, sera encore plus diluée. Au spectroscope on ne la retrouvera pas surtout si on n'opère que sur des petites

(1) Gilbert et Surmont. Traité de Médecine Brouardel-Gilbert. Article Foie p. 328.

épaisseurs, car on n'a pas toujours beaucoup de sang à sa disposition.

Mais, il est d'autres malades qui éliminent de l'urobiline en quantités considérables, et n'ont aucune raison pour être cholémiques.

Dans les grandes insuffisances hépatiques, la cellule est manifestement au-dessous de sa tâche; elle n'a pas de quoi former des pigments biliaires en excès. La bile est pâle, décolorée, même dans les cas d'acholie pigmentaire de Ritter et Hanot, on trouve de l'urobiline dans la vésicule, et dans l'urine. Dans la pneumonie (1), en 1899, M. Gilbert a trouvé sur 12 cas, deux fois seulement du pigment biliaire vrai dans le sérum par la réaction de Salkowski, la plus sensible de toutes; et cependant c'est une des maladies où l'urobilinurie est la plus marquée.

Il en est ainsi de beaucoup d'affections où on trouve des urines riches en ce pigment sans qu'il y ait une raison suffisante pour admettre la présence de bilirubine dans le sérum (voy. partie clinique). Bien plus, dans des cas où il n'y a lieu d'attribuer l'ictère qu'à des pigments biliaires vrais, on trouve parfois de l'urobiline dans le sérum : c'est ce qu'a observé, par exemple, M. Lereboullet, dans les cirrhoses biliaires.

Que dans beaucoup d'affections on rencontre dans le sang, plus souvent des pigments vrais que

(1) *Soc. Biologie, Juillet 1899.*

de l'urobiline, cela n'a rien qui doive nous étonner. L'urobiline très diffusible traverse l'épithélium rénal avec grande facilité. Les pigments biliaires au contraire, sont retenus et restent dans la circulation. Cela se comprend d'autant plus facilement que chez les cholémiques qui ont servi de base aux études de MM. Gilbert et Lereboullet (1), existe le plus souvent un léger degré d'insuffisance rénale.

« C'est ainsi, disent-ils 2), que très fréquemment, tant chez l'adulte que chez l'enfant, nous avons rencontré l'albuminurie intermittente, et que souvent, chez celle-ci qui était seule reconnue, d'autres fois nous avons noté une albuminurie continue ordinairement légère, mais quelquefois plus intense. L'étude du fonctionnement rénal nous a révélé dans les deux cas des indices de lésion du rein. »

Nous verrons plus loin quel est le rôle de cet organe dans l'élimination, et non plus dans la formation de l'urobiline. Retenons simplement ici 1° que dans les cas où, on observe les urobilinuries les plus marquées, il ne s'agit pas de cholémiques, 2° que dans les cas où il y a de la cholémie, avec urobilinurie, celle-ci s'explique facilement sans qu'on ait à faire intervenir la formation au niveau du rein (3).

(1) P. Lereboullet. Les cirrhoses biliaires. p. 62.

(2) La cholémie familiale 24 Juillet 1901 et thèse Duchesne 1901.

(3). Enfin, les auteurs ne sont-ils pas trop enclins à rencontrer de la cholémie un peu partout ? Il est facile de confondre les pigments biliaires, surtout quand ils sont en petite quantité dans le sérum, avec d'autres pigments jaunes, comme la lutéine. Ils se basent surtout sur la réac-

IV. — Les auteurs apportent comme preuves, que les réducteurs transforment la bilirubine en urobiline et que le rein possède puissamment un pouvoir réducteur.

Comparer le parenchyme rénal à un corps avide d'oxygène et agissant brutalement comme l'amalgame de sodium, est peut-être un peu excessif.... Cependant si l'expérience de Ehrlich avec le bleu d'alizarine paraît prouver quelque chose, et elle est passible d'autre interprétation, d'autres, non moins faciles à réfuter, prouvent le contraire. Le bleu de méthylène, injecté sous la peau, passe dans la circulation et est réduit dans l'organisme : on ne le trouve pas dans le sang : il y est à l'état de chromogène (1). C'est le rein qui oxyde le chromogène et fait que le bleu s'élimine en nature par l'urine. On ne retrouve le bleu que dans une seule sécrétion : la bile. [C'est ce pouvoir oxydant qui nous permet d'expliquer ce qui se passe dans le cas du bleu d'alizarine également.] Et cependant, on ne peut pas expliquer ici la transformation chromogène en bleu par une réduction, on ne vient pas de dire que le rein forme le bleu de méthylène : il ne fait qu'oxyder son chromogène. Or,

tion de Gmelin, pour rechercher la bilirubine, or, cette réaction n'est véritablement caractéristique, que si l'on voit outre le vert, le violet et le rouge, parce que la lutéine présente aussi les anneaux verts et bleus (Hénocque). Il semble résulter des nombreuses publications de M. Gilbert, etc., sur la réaction de Gmelin et la cholémimétrie, que cette confusion a dû être souvent faite.

(1). Achard et Castaigne. L'examen clinique des fonctions rénales, p. 5.

on admet que l'urobiline existe à l'état de chromogène dans le sang circulant, car elle a après sa formation été réduite dans les tissus : le rein fait comme pour le bleu de méthylène : il oxyde ce chromogène. De là, à le voir fabriquer l'urobiline aux dépens des pigments biliaires, il y a une différence.

L'expérience, mise en avant par M. Gilbert, prouve peu de chose. Une solution de bilirubine, dit-il, mise en contact avec le tissu rénal, donne de l'urobiline.

Est-il permis d'en conclure qu'il en est de même chez le vivant ? Non. En effet, MM. Achard et Castaigne disent ne pas avoir obtenu la réduction du bleu de méthylène en chromogène par le contact prolongé d'une solution de bleu avec les tissus : l'expérience aboutit donc à un résultat contraire à ce qui se passe *in vivo*.

D'autre part, la macération de bilirubine, avec un tissu mort quelconque, aurait donné le même résultat (Clarens). Il est facile de s'en assurer, rien que par l'examen, à plusieurs jours d'intervalle, de sérum contenant des pigments biliaires et conservé aseptiquement : on finit par y observer la bande d'absorption de l'urobiline..

Récemment, ayant pris aussitôt après la mort de l'animal une vésicule biliaire de bœuf (28 décembre 1904), et en ayant recueilli le contenu dans des verres préalablement flambés, j'ai observé ce qui suit : les verres étant conservés à une température

variant de 0° à — 4°, pendant le jour, au bout de deux jours, le spectre d'abord continu, commence à présenter des bandes d'absorption dans le rouge et le jaune. Au sixième jour, il y a nettement de l'urobiline au spectroscope et à la réaction du chlorure de zinc. Ici, on ne peut incriminer la putréfaction. Je n'ai pas pu faire une expérience de contrôle en mettant une solution de bilirubine pure dans l'eau dans les mêmes conditions, mais il me paraît probable que la transformation ne doit pas se faire en l'absence de matières organiques. D'ailleurs M. le Professeur Gilbert l'a constaté. Donc on ne peut induire que le rein transforme les pigments biliaires en urobiline, par ce fait qu'on a pu le constater *in vitro* pour la raison que des tissus quelconques, de la bile, du sérum teinté de bile, etc., opèrent la même transformation : Il n'est pas permis de comparer l'action des tissus morts à ceux des tissus vivants, leur action est tout autre, ainsi que le prouve le résultat négatif obtenu avec le bleu de méthylène.

V. Enfin reste l'objection fondamentale, dont les auteurs reconnaissent eux-mêmes la valeur : « Dans le cas d'ictère intense, on constate de la bile dans l'urine, mais pas d'urobiline. Cela est absolument certain. Mais tout d'abord le fait n'est pas constant et il nous paraît plutôt rare. On peut en outre l'expliquer facilement. » L'explication consiste en une simple hypothèse : Le rein recevant une trop grande quantité de pigments biliaires est en quelque sorte stupéfié et perd son pouvoir réducteur.

La portée de l'objection est beaucoup plus grande. Admettons même que le rein soit stupéfié (?) dans les ictères intenses. Reste la question des ictères légers sur lesquels les auteurs n'insistent vraiment pas assez.

Ici l'expérimentation et la clinique sont en contradiction manifeste avec la théorie de M. Gilbert.

En effet :

1^o) MM. Wertheimer et Lepage (1) ont montré que la bilirubine injectée dans la circulation, faisait son apparition dans l'urine très rapidement alors que la résorption n'a porté parfois que sur 1,5 à 2 milligrammes de matière colorante : elle passe donc à travers le rein sans modification.

2^o) Ch. Dubois faisant résorber à des chiens leur propre bile sous pression de 30 cm. d'eau voit que l'apparition du pigment dans l'urine se fait très rapidement (1 heure à 1 h. 45 après le début de l'expérience) alors que peu de pigment biliaire est en circulation.

3^o) M. Chauffard a montré depuis longtemps, et il est revenu en 1901 sur ce sujet, qu'il existait des états dyspeptiques s'accompagnant de cholémie et de cholurie. Il a prouvé que dans la plupart des ictères dits acholuriques, il y avait de la *cholurie* intermittente. L'examen fractionné des urines

(1) Sur les voies d'absorption des pigments biliaires dans le foie, *Arch. de physiologie* 1897, p. 363.

Sur la résorption de la bilirubine et son élimination, *Arch. phys.* 1898.

(2) *Echo médical du Nord*, 9 oct. 1898.

montre la présence de fragments biliaires dans certains échantillons d'urine seulement. « Ces études, dit-il, se poursuivent dans mon service, et chaque jour elles me confirment dans cette opinion que les choluries sans ictère sont des plus communes, et bien plus fréquentes que les ictères sans chlorure (1) ».

D'ailleurs, les partisans de la théorie rénale ont eux-mêmes reconnu (2) le passage des pigments biliaires en petite quantité dans certaines urines de la journée. Ces urines, disent-ils, plus hautes en couleur, nous donnaient un léger effacement spectroscopique, mais aucune réaction chimique ne pouvait déceler les pigments biliaires. Certains faits nous ont montré un rythme plus net avec passage à certains moments de pigments biliaires en quantité faible, non perceptibles par la réaction de Gmelin, mais mis en évidence par la réaction de Salkowski. » Il y a donc cholurie dans tous les cas cités ici. Le rein laissait passer même des quantités minima de bile sans la transformer : on ne pourra donc pas dire que dans ces observations cliniques, aussi bien que dans les expériences de MM. Wertheimer et Lepage, Dubois, etc., le rein *était stupéfié* par l'énorme quantité de pigments biliaires. Si cette hypothèse ne se vérifie pas pour de petites quantités de bile, elle n'est pas admis-

(1) Chauffard. — *Soc. méd. des Hôp.* 40 mai 1901.

(2) Gilbert et Lereboullet. — De l'état des urines dans l'ictère acholurique, *Soc. Biol.*, 9 mars 1901.

sible. Concluons donc que les pigments biliaires traversent le rein sans être transformés en urobiline.

VI. Reste un point à élucider. Au commencement et à la fin des ictères, on constate de l'urobilinurie. Le fait a été signalé par Mya, Patella, Hayem, Quincke, etc. : « On ne voit pas bien, le foie insuffisant au début et à la fin de la maladie quand la lésion commence et quand elle est près de disparaître, devenue suffisante en pleine période d'état. Ces faits ne trouvent d'explication que dans la théorie rénale. » (Gilbert et Herscher). Ce raisonnement ne vise d'ailleurs que la théorie hépatique : mais elle n'est pas la seule ! Les partisans de la théorie intestinale de l'origine de l'urobiline invoquent précisément ces faits en sa faveur et disent qu'au début des ictères les canaux biliaires perméables laissent pénétrer dans l'intestin une certaine quantité de bile qui est transformée en urobiline à la période d'état, les voies biliaires oblitérées empêchent le passage de la bile dans l'intestin, d'où résorption de bile, passage des pigments biliaires non modifiés dans l'urine et pas d'urobilinurie. A la période terminale les voies redevenant perméables les pigments arrivent de nouveau dans le tube digestif et s'y transforment en urobiline.

La théorie histogène (ou pigmentaire) fournit encore une explication suffisante. Bien avant que le pigment arrive à colorer les tissus et n'apparaisse dans l'urine il existait dans le sérum et a

eu tout le temps d'être modifié : L'ictère est en effet précédé d'une phase préictérique. A ce stade le diagnostic n'est pas fait en général. Cependant Hamel (1) a montré que de très bonne heure on pouvait prévoir un ictère par l'examen du sérum sanguin qui prend une teinte jaune marquée avant qu'on ait observé les autres symptômes de la maladie. Au bout d'un certain temps seulement, apparaissent les signes urinaires et la coloration de la peau.

Pendant cette période préictérique les pigments en circulation ont eu le temps de se transformer en urobiline, dans le sang ou les tissus. Bientôt celle-ci apparaîtra dans les urines avant les pigments biliaires.

A la fin de l'ictère quand la perméabilité des voies d'excrétion est rétablie, il reste dans les tissus une certaine quantité de bile qui les imprègne : Ceux-ci pour se défendre contre ce toxique le transforment en un corps plus facile à éliminer : l'urobiline.

L'urobilinurie du commencement et de la fin de l'ictère trouve donc son explication ailleurs que dans la théorie rénale.

Reprenant donc à notre profit une phrase de M. le Dr Gilbert, nous dirons qu'ici la transformation en urobiline, des pigments biliaires, toxiques et peu diffusibles, étant convertis en urobi-

(1) Hamel. — Diagnostic précoce de l'ictère. Deutsch. med. Woch. 25 sept. 1902.

line moins toxique et très diffusible, et par conséquent facilement éliminée, doit être considérée comme un véritable processus de défense de l'organisme.

Nous pouvons invoquer la même explication pour les cas d'ictère légers (ictères acholurique, cholémie familiale, etc.) où M. Gilbert a constaté la fréquence de l'urobilinurie : Ces malades sont imprégnés à l'état chronique de pigments biliaires. Il faut bien que les tissus se débarrassent d'une façon quelconque de ce toxique et l'évacuent sous une forme quelconque. Sans cela on serait obligé d'admettre que l'organisme se laisse imprégner d'un toxique sans employer de moyen de défense. Ce moyen est précisément la transformation en urobiline dans le tissu même. M. Gilbert (1) tend à admettre que les glandes closes intérieurement peuvent défendre l'organisme, soit en transformant les pigments, soit en détruisant leurs effets toxiques. Pourquoi ne pas reconnaître ce même pouvoir transformateur à tous les tissus, et l'admettre seulement pour le rein ? Il reconnaît (2) que quand le rein est imperméable le sérum est surcoloré alors que les urines sont pâles. Cette surcoloration est due au sérochrôme. Mais ce pigment n'est-il pas le dernier terme de la transformation du pigment biliaire en passant par l'in-

(1) Des moyens de défense de l'organisme contre la cholémie. Soc. Biol., 19 Juillet 1902. p. 995.

(2) Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle. Soc. Biol., 12 avril 1902.

termédiaire de l'urobiline, ainsi qu'il résulte des travaux de Silvestrini déjà exposés ? Dans ces cas où le rein lésé ne laisse plus même passer l'urobiline, celle-ci à son tour semble transformée en un dernier pigment moins nocif encore.

Normalement la transformation des pigments biliaires en urobiline représente donc un mode de transformation des tissus. A ce titre le rein peut agir de même pour son propre compte *mais son rôle dans la production habituelle de l'urobiline doit être bien minime.*

Aussi ne souscrivons-nous pas à cette proposition de MM. Gilbert et Herscher « que la théorie rénale de l'urobiline seule rend compte de la plupart des cas d'urobilinurie ». Si le rein n'a qu'un rôle presque nul dans la formation du pigment, par contre il a une importance capitale dans le mécanisme de son élimination. C'est ce que nous verrons dans le chapitre suivant.

CONCLUSIONS

Nous avons discuté longuement les différentes théories relatives à l'origine de l'urobiline, sans nous arrêter à aucune d'elles. Il nous faut maintenant conclure.

1) La théorie hépatique, a pour elle les nombreuses constatations d'urobilinurie au cours des maladies du foie, mais par contre elle force à supposer dans tous les cas d'urobilinurie une lésion hépatique, ce qui est loin d'être prouvé. La présence d'urobiline dans les derniers tiers du tube digestif est une objection très sérieuse ; d'autre part aucune constatation ne venant montrer que la cellule hépatique malade secrète l'urobiline, comme la cellule saine secrète la bilirubine, nous ne pouvons admettre le bien fondé de cette théorie.

2) Il est impossible de nier *l'origine intestinale* du pigment. Trop nombreuses sont les preuves accumulées. A ceux qui objectent, que si la théorie est vraie, on doit trouver toujours beaucoup d'urobiline dans l'urine, nous répondrons que nous ne visons ici que l'origine du pigment et non son élimination, que le pigment résorbé peut très bien être détruit dans l'organisme.

Cette théorie ne s'applique d'ailleurs qu'à la genèse de l'urobiline dans les conditions physiologiques. Si la bilirubine ne passe plus dans l'intestin et se répand dans les tissus, il faut faire intervenir *la théorie pigmentaire* (Histogène). Celle-ci qui ne contredit pas, par conséquent, la théorie intestinale, mais la complète, n'a la prétention d'expliquer la formation de l'urobiline que dans les cas d'imprégnation biliaire des tissus. —

On ne peut pas reconnaître la formation d'urobiline par le rein comme un processus habituel. Il

n'explique qu'un nombre minime de cas dont les autres théories suffisent d'ailleurs à nous donner la raison, et enfin se trouve en contradiction manifeste avec beaucoup de cas bien observés.

Dans un premier groupe de faits, l'urobiline reconnaît donc son origine dans la transformation des pigments biliaires, soit dans le tube digestif, soit dans les tissus.

3) Dans une seconde catégorie, elle résultera non plus des modifications des pigments biliaires, mais de celles des pigments sanguins, soit qu'il s'agisse de la destruction des hématies dans le torrent circulatoire, soit que l'organisme se débarrasse en les transformant d'une certaine quantité de sang épanché. Ce sang peut devenir immédiatement urobiline, ou être transformé immédiatement en pigments biliaires qui le deviendront ensuite. De sorte que se vérifie ici également cette proposition « que tous les pigments de l'organisme dérivent en réalité du sang (1). »

Tous les cas envisagés n'étant pas comparables, les conditions de formation de l'urobiline étant tellement disparates, il serait irrationnel d'admettre une pathogénie unique. Il faut donc être éclectique et reconnaître à l'urobiline plusieurs origines. N'en est-il pas de même pour les autres principes immédiats de l'organisme comme le sucre et l'urée ? La bilirubine elle-même ne peut-elle pas se former en dehors du foie ?

(1) M. Labbé. Du sang, p. 84.

Nous reconnaitrons donc :

1° Chez l'individu sain, la formation constante à l'état physiologique d'urobiline dans l'intestin aux dépens des pigments biliaires.

2° A l'état pathologique :

a) la formation d'urobiline dans les tissus, quand ceux-ci sont imprégnés de pigments biliaires (ictères).

b) sa production chaque fois qu'il y a hémolyse ; à ce titre, elle se rencontre dans les intoxications et toutes les affections générales déglobulisantes.

c) sa production aux dépens du sang épanché (hémorragies, de toute nature).

Voilà donc quatre origines bien distinctes pour l'urobiline, il nous reste à voir ce qu'elle devient dans l'organisme.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE ET VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DE L'UROBILINURIE

Quel sera donc le sort du pigment ainsi formé, soit aux dépens de l'hémoglobine, ou des pigments biliaires ? Il variera selon son origine.

II. — Le pigment formé dans l'intestin, peut suivre deux voies : être rejeté par les selles, ou repris par les veines mésentériques.

Dans le premier cas, nous n'avons plus à nous en occuper : l'urobiline colore les selles normales, ce fait bien connu, n'est plus discuté.

Dans le second que se passe-t-il ? le foie jouera vis-à-vis de l'urobiline, le rôle d'arrêt que nous lui connaissons : il s'en emparera, la détruira, ou s'en servira pour édifier d'autres composés, peut-être pour en refaire de l'urobiline. Mais, si la cellule hépatique ne peut plus suffire à sa tâche, non pas au point de vue de la fonction biligénique qui est presque toujours suffisante, sauf dans les cas très rares, où on constate de l'acholie pigmentaire, mais s'il ne joue plus ce rôle d'arrêt, de défense vis-à-vis des poisons, il laissera passer l'urobiline qui arrivera alors dans la circulation générale et traversant le rein, donnera donc de l'urobilinurie. Celle-ci sera donc un indice, mais un indice indirect d'insuffisance hépatique, au même titre que la glycosurie alimentaire, avec laquelle on ne peut trouver de meilleure comparaison.

II. — L'urobiline qui ne reconnaît pas une origine intestinale, n'a pas à traverser le foie (1).

Versée de suite dans la grande circulation, elle n'a qu'à gagner le rein pour s'éliminer.

Dans ce groupe d'urobilinuries, on n'a donc pas

(1). Sauf le cas, bien entendu, où il se produirait dans la rate un processus destructeur des globules sanguins : les pigments formés arriveraient au foie par la veine splénique tributaire du système porte ; et le foie serait susceptible de les détruire : c'est ce qui explique peut-être l'absence d'urobilinurie dans les cas de leucémies, d'anémies spléniques, etc. ?

à faire intervenir en aucune façon, la notion de l'insuffisance hépatique.

Mais, l'urobiline ainsi introduite dans la circulation, ne subit-elle pas des modifications ? On est autorisé à le croire.

Les expériences de M. Achard, nous montrent tout d'abord que l'urobiline peut-être introduite dans l'organisme, sans qu'il y ait de l'urobilinurie.

Elles sont exposées dans la thèse de Morfaux (1899) (1). Chez un tabétique, par exemple, après une injection sous-cutanée de 0,05 à 0,10 d'urobiline sous la peau, on ne trouve que du chromogène une heure après dans l'urine, et rien dans les urines suivantes.

Chez un autre malade atteint de lumbago, on constate des traces d'urobiline dans l'urine, une heure après l'injection, et rien dans les échantillons examinés ensuite.

J. Clarens expose dans sa thèse (2) quelques expériences intéressantes :

L'urobiline en contact avec une solution d'hémoglobine, en présence d'oxygène est détruite (*in vitro*). La même solution d'urobiline n'est presque pas modifiée, si la solution d'hémoglobine est placée dans une atmosphère d'oxyde de carbone : donc le sang vivant oxyde l'urobiline et la détruit.

(1). Achard et Morfaux, Soc. biol., 28 Janvier 1899. *Gaz. hebdomadaire*, 2 fév. 1899.

(2). Thèse Toulouse 1903, p. 69 et suiv.

L'organisme peut donc détruire l'urobiline, soit en l'oxydant, soit en la réduisant en son chromogène.

Ce fait est précieux pour expliquer ce qui se passe quand le rein ne peut plus éliminer le pigment. Toutes les observations cliniques à ce point de vue sont concordantes : quand le rein est fermé, les urines sont pâles, sans pigment : à un premier degré, l'urobiline n'est plus éliminée, mais son chromogène passe encore. Un pas de plus, le chromogène ne passe plus : les malades présentent alors un teint mat jaunâtre particulier : leur sérum est surcoloré, ainsi que l'a montré M. Gilbert : ce qui produit cette coloration est un pigment jaune que cet auteur appelle sérochrôme, et qui semble résulter de la transformation ultime du pigment, qui n'a pu être éliminée. D'ailleurs, comme l'a dit M. Hayem, chez ces malades, on observe dans le sérum, l'urobiline « sous une tension bien plus forte que dans l'urine ». Enfin, notons que chez eux, il y a une exagération de l'élimination du pigment par les matières fécales (Merletti). Tels sont les moyens que met à profit l'organisme, quand le rein ne peut plus le débarrasser des pigments en excès : il les transforme en des corps de plus en plus diffusibles, et de moins en moins toxiques.

Ces considérations faites, l'urobilinurie nous apparaît donc comme ayant des valeurs sémiologiques bien différentes selon les cas.

Pour qu'elle puisse être considérée comme un signe

d'insuffisance hépatique, mais un signe indirect au même titre que le glycosurie alimentaire, il faut qu'elle soit constante. Son intensité pourra alors mesurer le degré de la lésion.

Une urobilinurie passagère, survenant en dehors de toute cause connue (hémorragie), indiquera donc que le foie est momentanément au-dessous de sa tâche, et, surmené, ne peut remplir son rôle en entier.

Dans tous les autres cas, l'urobilinurie sera symptomatique d'une destruction globulaire plus ou moins marquée.

L'urobiline peut ne pas être éliminée par le rein.
— Dans beaucoup d'affections urobilinigènes quand il y a coexistence de néphrite, les urines sont pâles, ne contiennent pas d'urobiline, et même peu ou pas de chromogène (1). M. Achard est le premier qui ait bien insisté sur le rôle de la perméabilité rénale dans son élimination :

La clinique a permis de constater que :

Dans la fièvre typhoïde, l'urobiline disparaissait quand une albuminurie abondante, jointe à l'abaissement du taux des urines, etc., venait indiquer une atteinte sérieuse du parenchyme rénal ;

Dans la pneumonie, le même fait se produit ;

Dans la scarlatine, où l'urobilinurie est particulièrement abondante, quand apparaît la néphrite scarlatineuse, le pigment est d'abord remplacé par du

(1) Achard et Morfaux. — L'urobilinurie et la perméabilité rénale. Soc. Biol., 1899, 28 janvier, etc.

chromogène, et enfin on constate l'absence de ce dernier;

Il en est de même au cours de la gravidité, si le rein est sérieusement touché, en particulier si cette atteinte préexistait à la grossesse. On pourrait passer ainsi en revue toutes les affections aiguës. Il en est de même pour les néphrites chroniques, toxiques; chez les saturnins, chez les tuberculeux, etc.

Les médicaments qui « ferment le rein » pour employer une expression consacrée, diminuent le taux de l'urobiline (antipyrine, sulfate de quinine, salicylate, etc.).

La constatation directe de l'urobiline dans l'urine sera donc, pour le clinicien, un indice précieux de la perméabilité rénale.

Son absence dans l'urine au cours d'une maladie urobilinigène comme la pneumonie, fera craindre une néphrite, et partant la possibilité d'accidents urémiques.

L'élimination de l'urobiline par le rein suit les lois aujourd'hui bien connues de l'osmose : nous avons vu que l'urobiline était plus diffusible que les pigments biliaires, que le chromogène était beaucoup plus diffusible que l'urobiline. Nous allons en trouver l'application.

Le chromogène, quand il existe seul dans l'urine, peut avoir deux significations.

Dans un cas, l'élimination de ce seul pigment est constatée ou à peu près; on ne constate que des traces ou même l'absence totale d'urobiline.

C'est que le rein imperméable ne laisse plus passer ni les pigments biliaires ni l'urobiline même. Souvent, ce fait coexistera avec la présence d'albumine. On pourra noter encore tout le syndrome urologique de l'urémie lente ou aiguë (rétention chlorurée en particulier). Dans les urines pâles de la néphrite interstitielle, qui rentre dans cette catégorie, l'oxydation du chromogène, par l'acide nitrique, donne l'anneau* rose (couleur fleur de pêcher) qu'on attribue à tort à l'urohématine.

Il est tout simplement symptomatique de l'imperméabilité rénale.

Dans un second cas, le chromogène coexiste avec l'urobilinurie, la précède ou la suit. Il indique simplement qu'une petite quantité d'urobiline, existant dans le sang ou les tissus, a été réduite par eux. Par exemple, dans les ictères, l'urobilinurie est précédée par l'apparition du chromogène dans l'urine elle est suivie longtemps encore par son élimination : c'est que la petite quantité de pigments biliaires, au début, ou le résidu ont pu être transformés d'abord en urobiline, puis en chromogène, mode de défense commode pour l'organisme.

Il faut donc savoir interpréter les faits et ne pas leur accorder toujours la même valeur : urobilinurie ne veut pas toujours dire insuffisance hépatique, pas plus qu'albuminurie ne signifie, en tous les cas, néphrite, ou glycosurie, diabète.

La présence ou l'absence de l'urobiline et de son chromogène, dans le liquide excrété par les reins,

permettent donc de juger de leur valeur fonctionnelle, en même temps que de celle du foie ou de l'intensité des processus de destruction globulaire.

Leur recherche peut donc être utile au clinicien, et il est à souhaiter qu'elle soit plus souvent et plus scientifiquement pratiquée.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — L'urobiline de Jaffé doit être distinguée des autres pigments urinaires en particulier de l'urochrôme avec lequel elle est souvent confondue.

Son origine, ses réactions, sa signification pathologique sont tout autres. C'est une matière colorante dérivant de la transformation des pigments biliaries et sanguins soit par réduction soit ce qui est plus probable par un processus d'oxydation.

Il n'y a qu'un corps qui mérite le nom d'urobiline. Les prétendues urobilines anormales, pathologiques ou fébriles ne sont que des mélanges d'urobiline de Jaffé avec des pigments représentant des transformations incomplètes de la bilirubine.

La stercobiline purifiée est identique à l'urobiline.

Le pigment décrit par Jaffé correspond en partie à l'ancienne urohématine de Harley, et à l'hémaphéine de Simon. Aussi la trouve-t-on dans les urines dites hémaphéiques par Gübler.

II. — Elle se présente dans les liquides organiques, soit à l'état isolé soit à celui de chromogène (urobiline réduite de Disqué).

Les urines normales semblent toujours contenir une petite quantité de cette dernière. On peut rencontrer l'une et l'autre dans le sang et les autres tissus.

A l'état pathologique, l'urobilinurie et l'urobilinémie sont constatées dans les affections hépatiques, toutes les fois que la cellule du foie est insuffisante à arrêter les poisons.

En second lieu, on ne la trouve que dans toutes les pyrexies, les intoxications, etc. Elle est presque constante après les hémorragies, surtout quand le sang est retenu dans les tissus, et dans tous les cas de destruction globulaire intense.

Mais sa signification n'est pas toujours la même.

III. — EN EFFET, SON ORIGINE EST VARIABLE. Toutes les théories émises pour l'expliquer (intestinale, hépatique, histogène, rénale), ont pu être contredites. Leurs auteurs avaient tort d'englober dans une même explication la formation de l'urobiline, et l'urobilinurie. Il y a là deux points à envisager séparément, le fait de voir l'urobiline se former dans l'organisme n'impliquant pas nécessairement son élimination par l'urine.

A. — Physiologiquement, il se forme dans les dernières portions de l'intestin grêle une grande quantité d'urobiline aux dépens des pigments biliaires normaux qui y sont déversés.

B. — A l'état pathologique, quand l'intestin ne reçoit plus de bile (ictères par rétention) et que celle-ci se répand dans les tissus, ou plus simple-

ment quand il y a imprégnation biliaire des tissus (ictère cholémiques), ceux-ci transforment la bilirubine en un corps moins toxique, l'urobiline et même en son chromogène.

C. — L'organisme arrive de même à se débarrasser des pigments sanguins, résultant de la destruction des globules rouges (hématolyse; hémorragies interstitielles, etc.) en les transformant en ce pigment.

IV. — LE REIN PAS PLUS QUE LE FOIE NE SEMBLANT PAS PRENDRE PART A SA FORMATION. Mais ils jouent un rôle dans son élimination.

a) L'urobiline, qui a pris naissance dans un territoire tributaire du système porte, est obligée de traverser le foie : si celui-ci est sain, il la transforme, si la cellule hépatique est insuffisante, elle le laisse passer : d'où urobilinurie. Une telle urobilinurie, sera constante, durable, elle signifiera donc insuffisance hépatique.

Dans les autres cas, elle ne sera que momentanée et indiquera seulement qu'il y a destruction exagérée de pigments sanguins ou biliaires.

b) Le rein sain laisse passer l'urobiline; lésé à un certain degré, il ne se laisse plus traverser que par le chromogène; enfin quand la perméabilité rénale est sérieusement compromise, ce dernier lui même ne passe plus.

Donc l'absence d'urobilinurie dans une affection urobilinigène comme la pneumonie, l'absence sur-

tout de chromogène, fera craindre les conséquences de l'imperméabilité rénale.

La recherche clinique de ce pigment, permet donc de juger des processus de destruction globulaire, et d'apprécier la valeur fonctionnelle du foie et du rein.

Vu :
Le Doyen :
DEBOVE.

Vu :
Le Président :
RUTINEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
I ^{re} PARTIE. — ÉTUDE CLINIQUE DE L'UROBILINE	
CHAPITRE I. — Propriétés physiques et chimiques.....	13
CHAPITRE II. — Procédés de recherche...	23
Procédés de dosage.....	41
CHAPITRE III. — Relations avec les pigments biliaires et sanguins.....	48
II ^e PARTIE. — ÉTUDE CLINIQUE	
CHAPITRE I. — L'urobiline dans les liquides organiques.....	81
CHAPITRE II. — Variations dans les états physiologiques.....	91
CHAPITRE III. — L'urobiline dans les maladies.....	93
Maladies du foie.....	94
Maladies générales.....	104
Intoxications.....	106
Maladies des tissus et organes.....	110
Maladies des enfants.....	119
Applications à l'obstétrique.....	127
III ^e PARTIE. — ÉTUDE PATHOGÉNIQUE	
CHAPITRE I. — Origine de l'urobiline.....	141
Théorie hépatique.....	143
— intestinale.....	149
— histogène ou pigmentaire.....	158
— rénale.....	167
CHAPITRE II. — Pathogénie et valeur sémiologique de l'urobilinurie.....	190
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	198

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

THE

ART

OF THE